CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

LA MARÉTINE

(CARBAMINATE DE M-TOLYLHYDRAZIDE)

DU MEME AUTEUR :

L'Hièble (S. *Ebulus* L.) : Etude pharmacologique. 1 vol., 132 p., 30 gravures ; 1 planche en couleurs (*Thèse pour le Doctorat en Pharmacie*, février 1905).

Essai sur la localisation des principes actifs dans le *S. Ebulus* L. (*Bulletin de Pharmacie du Sud-Est*, janvier-février, 1905).

N° 70

16.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

LA MARÉTINE

(Carbaminate de m-tolylhydrazide)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 17 JUILLET 1905

PAR

Alfred BLANC

Né à Montlaur (Aveyron)

DOCTEUR EN PHARMACIE

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

PRÉPARATEUR A L'ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

DE MONTPELLIER

LAURÉAT PREMIER PRIX DE L'ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Médaille d'Argent (Concours 1901)

Médaille de Bronze (Concours 1901)

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

MONTPELLIER

IMPRIMERIE MESSIET ET JEANJEAN

14 16, Rue des Etuves, 14-16

1905

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻) ..... DOYEN
TRUC ..... ASSESSEUR

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	GRASSET (✻).
Clinique chirurgicale		TEDENAT.
Clinique obstétricale et gynécologie		GRYNFELTT.
— — M. GUÉRIN (ch. du cours).		
Thérapeutique et matière médicale		HAMELIN (✻).
Clinique médicale		CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses		MAIRET (✻).
Physique médicale		IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicale		GRANEL.
Clinique chirurgicale		FORGUE.
Clinique ophtalmologique		TRUC.
Chimie médicale		VILLE.
Physiologie		HEDON.
Histologie		VIALLETON.
Pathologie interne		DUCAMP.
Anatomie		GILIS.
Opérations et appareils		ESTOR.
Microbiologie		RODET.
Médecine légale et toxicologie		SARDA.
Clinique des maladies des enfants		BAUMEL.
Anatomie pathologique		BOSC.
Hygiène		H. BERTIN-SANS.

PROFESSEUR-ADJOINT : M. RAUZIER
DOYEN HONORAIRE : M. VIALLETON.
PROFESSEURS HONORAIRES : MM. JAUMES, PAULET (O. ✻), E. BERTIN-SANS ✻
SECRÉTAIRE HONORAIRE : M. GOT.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Accouchements	MM.	VALLOIS, agrégé libre.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées		BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards		RAUZIER, agrégé libre. Professeur-adjoint.
Pathologie externe		DE ROUVILLE, agrégé.
Pathologie générale		RAYMOND, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BROUSSE	MM. VIRES	MM. SOUBEIRAN
DE ROUVILLE	VEDEL	GUERIN
PUECH	JEANBRAU	GAGNIERE
GALAVIELLE	POUJOL	ED. GRYNFELT
RAYMOND	ARDIN-DELTEIL	

M. IZARD, *secrétaire*.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE
MM. CARRIEU, *président*.
DUCAMP.
BROUSSE.
ARDIN-DELTEIL.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur : qu'elle n'entend donner ni approbation ni improbation.

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

LA MARÉTINE

(CARBAMINATE DE M-TOLYLHYDRAZIDE)

INTRODUCTION

Avec les découvertes chaque jour plus nombreuses de la chimie moderne, l'industrie multiplie ses acquisitions et enrichit chaque jour la thérapeutique de médicaments nouveaux.

Sous le nom de marétine, la Société Fr. Bayer a obtenu une préparation qu'elle présente comme une antifébrine non toxique et recommande comme un puissant antithermique notamment contre la fièvre des phtisiques. Cette marétine vient d'être récemment expérimentée à l'étranger par les docteurs Jacob Barjansky (Berlin), Wilhem Sobernheim (Berlin), Elkan (Sanat. de Planegg), G. Helmbrecht (Urban), Walter Kaupe (Bonn), Heinrich Reinhard (Essen), Fernand Heinrich (Berlin), Albert Ulrich (Vienne), K. Bauer (Sanat. de Engelthal), et en France par les docteurs Louis Rénon et Verliac (hôpital de la Pitié, Paris). Tous ces expérimen-

tateurs sont unanimes à reconnaître les bons effets de la marétine sur la fièvre de la bacillose. En plus de ses propriétés antithermiques, les docteurs Wilhem Sobernheim et Albert Ulrich lui attribuent des analgésiques effets marqués et disent l'avoir employée avec succès dans de nombreux cas de rhumatisme articulaire aigu.

Nous essaierons, dans ce travail, de compléter les observations de nos devanciers par des observations nouvelles, d'ajouter à leurs résultats quelques résultats nouveaux, nous rappelant qu'un médicament ne doit être admis dans la thérapeutique qu'après des études cliniques précises et avec des titres solidement acquis.

Nous étudierons dans une première partie les propriétés générales de la marétine, sa constitution chimique, ses effets physiologiques, ses indications et son mode d'emploi.

Dans une seconde partie, envisageant les effets antithermiques de la marétine, nous analyserons les résultats obtenus par nos prédécesseurs sur la fièvre de la bacillose et de la dothiénentérie, et nous relaterons en les discutant quelques-unes de nos observations.

Dans une troisième partie enfin, nous étudierons les propriétés analgésiques de la marétine en nous appuyant sur les observations des docteurs Wilhelm Sobernheim et Albert Ulrich et sur quelques faits cliniques que nous avons soigneusement étudiés.

Mais, avant d'aborder notre étude, nous ne saurions trop remercier notre maître M. le professeur Carrieu des marques d'amitié qu'il nous a toujours témoignées. En mettant à notre disposition les malades de son service et en acceptant de nous guider dans notre travail, il nous a donné une marque d'estime dont nous nous sentons profondément

honoré. Nous n'oublierons jamais l'enseignement si pratique de ses leçons cliniques.

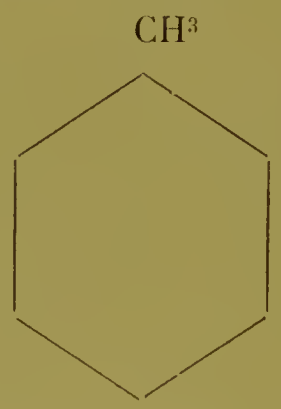
Nos plus sincères remerciements vont à M. le professeur Planchon pour les marques d'affection sans nombre dont il nous a gratifié durant le cours des cinq années que nous avons passées auprès de lui comme préparateur. Ce sont ses précieux encouragements et ses sages conseils qui ont été la cause première de nos succès.

Nous ne saurions oublier que M. le professeur Brousse nous a toujours honoré de son amitié. Nous garderons longtemps le souvenir de ces causeries si simples et si familières pendant lesquelles il nous dévoilait les secrets de la dermatologie et de la syphiligraphie.

M. le professeur Armand Imbert a su nous faire connaître et aimer la radiothérapie ; nous essaierons de mettre en pratique ses bons enseignements.

LA MARÉTINE

Propriétés physico-chimiques. — La marétine est une acétanilide méthylée dans laquelle le groupe acétyle est remplacé par le groupe Az H. Az H. CO Az H^2. Par suite la formule de constitution serait la suivante :



La marétine peut donc être considérée comme un carbaminate de m-tolylhydrazide. Dans le dernier groupe de la formule, le complexe urée se trouve si solidement combiné que l'acétanilide ne peut se séparer et donner lieu à un dégagement d'aniline.

La marétine se présente sous forme d'une poudre blanche, brillante, insipide, presque insoluble dans l'eau froide, peu

soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool, très difficilement soluble dans l'éther, le chloroforme et l'acétone :

1 partie	de marétine	se dissout	dans	1050 p.	d'eau	à 15°
1 »	»	»		800 p.	»	37°
1 »	»	»		42 p.	»	100°
1 »	»	»		95 p.	alcool	à 15°
1 »	»	»		18 p.	alcool	brillant.

La marétine fond entre 183 et 184 degrés. Chauffée seule, elle fond et se décompose à une température élevée en dégageant de l'ammoniaque. Sa solution aqueuse réduit la solution de nitrate d'argent à une douce température.

On peut reconnaître la marétine au moyen des réactions suivantes : 0 gr. 1 de marétine sont chauffés dans un petit tube jusqu'à dégagement de bulles gazeuses, c'est-à-dire à une température un peu supérieure au point de fusion ; le résidu est repris par 5 cc. d'alcool et la liqueur obtenue est divisée en deux parties avec lesquelles on fera les réactions suivantes : 1° l'addition d'un volume égal de lessive de soude donne une belle coloration rouge ; 2° l'autre portion additionnée d'une solution de sublimé et chauffée légèrement se colore en bleu violet.

Effets physiologiques. — Chez les animaux en expérience, la marétine n'a déterminé aucune action nuisible sur la circulation, la respiration et la nutrition. Elle s'est montrée efficace à la dose de 0,10 centigr., et même à la dose d'un gramme par kilog. d'animal elle n'a provoqué aucun phénomène toxique. On n'a jamais observé la formation de méthémoglobine. Donnée aux animaux à doses massives, la marétine apparaît dans l'urine qu'elle colore en jaune ; cette urine réduit la liqueur de Fehling. La température commence à baisser à peu près 3/4 d'heure après

l'ingestion, d'abord lentement, puis plus rapidement, elle reste stationnaire 16 à 24 heures et remonte ensuite (Barjansky).

Chez l'homme, la marétine ne cause ni douleurs d'estomac, ni malaise, ni vomissements. Elle ne trouble pas la sécrétion gastrique et n'influence nullement la fonction stomacale. Elle n'exerce aucune influence sur la circulation et les mensurations de la pression sanguines faites dans quelques cas n'ont pu déceler une influence nuisible sur l'appareil circulatoire (Kaupe). Elle n'altère pas la composition du sang et ne diminue pas la capacité des globules rouges pour l'oxygène. La marétine abaisse progressivement la température. Cet abaissement commence à peu près 3/4 d'heure après l'ingestion, comme chez les animaux, puis se poursuit rapidement pour atteindre sa plus grande intensité après 3 à 5 heures. La température remonte ensuite lentement, de sorte que l'action de chaque dose dure au moins 6 à 8 heures, souvent plus longtemps.

La fréquence du pouls baisse en même temps que la température et se rapproche de la normale. La respiration ne semble nullement influencée. La marétine n'a pas d'action défectueuse sur le rein ; l'excrétion de l'urée et de l'acide urique n'est pas augmentée, et même après un usage prolongé on n'a pas vu apparaître d'albumine. La marétine communique à l'urine une couleur jaune, qui ne tient pas au pigment biliaire, et qui la rend susceptible de réduire la liqueur de Fehling alors même qu'elle ne contient point de glucose (Barjansky). Mais pour cela des doses de 50 ctgr. sont nécessaires ; à la dose de 40 ctgr. la réaction est inconstante (Rénon et Verliac). De plus d'après Sobernheim cette urine aurait toujours donné la réaction du sucre par l'essai de Trommer, même après une longue ébullition. Cette

réaction serait due à des substances réductrices autres que que le sucre, produites par la décomposition de la marétine ou sous son influence, et que la chimie n'est point encore parvenue à isoler.

Nous avons reproduit ces essais et nos résultats ont confirmé ceux des premiers observateurs. Après avoir administré de 25 à 50 ctgr. de marétine à nos malades pendant plusieurs jours nous avons examiné leurs urines. La liqueur de Fehling virait à froid par addition d'urine. Si on chauffait, toute la partie chauffée devenait d'un jaune légèrement trouble ; en même temps qu'il se déposait de très grandes aiguilles, dont nous n'avons pu déterminer la nature. Le réactif de Trommer a été réduit tout aussi bien que la liqueur de Fehling, Dans tous les cas, toutefois, nous nous sommes assuré de l'absence de glucose par le réactif de Lœve. Avec la marétine, on n'a jamais remarqué d'actions accessoires nuisibles (cyanose, exanthème, médicamenteux, vertiges, etc.) sauf dans deux cas des phénomènes de collapsus tout à fait passagers (Barjansky, Heinrich). Mais il peut se produire parfois, comme avec tous les antipyrétiques énergiques, des transpirations plus ou moins grandes (Kaupe, Elkan). Il est bon toutefois de remarquer que ces transpirations ne se produisent que chez des phtisiques avancés, et qu'on les observe peu au premier ou au second degré de la bacillose. La marétine a donc, à ce point de vue, une grande supériorité sur les autres antipyrétiques (Helmbrecht). Ajoutons que la marétine n'a pas d'action cumulative (Barjansky).

Indications. — Tous les observateurs qui ont étudié la marétine sont unanimes à l'employer dans la fièvre de la première et de la seconde période de la phtisie. Elle a moins d'action sur la fièvre hectique de la dernière période

de la bacillose quand l'organisme déjà cachectisé n'est pas à même de réagir vigoureusement. Kaupe l'a employée aussi avec succès dans des affections tuberculeuses de l'encéphale, de larynx, du péritoine, du système uro-génital, de la langue et de la peau, et n'a eu qu'à se louer des résultats obtenus. Helmbrecht a expérimenté la marétine dans les affections bacillaires des séreuses et n'a eu qu'à se féliciter de ses bons effets; il avoue avoir obtenu les meilleurs résultats dans un cas de tuberculose ganglionnaire.

La marétine a été employée avec succès par Reinhard dans quelques cas de fièvre typhoïde alors que les bains froids n'étaient pas supportés ou n'abaissaient la fièvre que pour peu de temps. Sobernheim en fait un spécifique du rhumatisme articulaire aigu au même titre que le salicylate de soude; elle abaisserait la fièvre dans des proportions considérables et calmerait les douleurs les plus vives au bout de quelques jours.

Enfin d'après nos observations, et sans toutefois nous permettre de généraliser, la marétine serait appelée à rendre les plus grands services dans la sciatique, les céphalées et névralgies de toute sorte, dans le traitement desquelles elle serait susceptible de remplacer les divers analgésiques connus.

Doses et administration. — Dans la bacillose on doit employer la marétine à des doses faibles d'abord, pour les augmenter progressivement dans la suite. Dans beaucoup de cas, des doses de 25 centigrammes suffisent pour baisser la température et rendre un peu de tranquilité au malade; des doses plus fortes risqueraient de fatiguer l'organisme en provoquant des sueurs nocturnes.

Barjansky donne d'abord 0, 20 centigrammes en aug-

mentant progressivement jusqu'à 0, 50 centigrammes, suivant l'effet à obtenir. Kaupe prescrit d'abord la marétine à des doses de 0, 50 centigrammes, qu'il diminue les jours suivants ; pour lui 0, 50 centigrammes sont nécessaires pour obtenir le maximum d'effet utile. Elkan administre à ses phtisiques une dose de 0, 20 centigrammes par jour, puis deux fois 0, 20 centigrammes par 24 heures, ou une fois 0, 50 centigrammes dans le cours de la journée. Helmbrecht donne des doses plus élevées, 20 à 50 centigrammes jusqu'à trois fois par jour ; 30 à 50 centigr. jusqu'à deux fois par jour, suivant les cas. Rénon préconise des quantités variant de 25 à 50 centigr. pour les hommes et de 15 à 30 centigr. pour les femmes.

Nous avons donné à nos phtisiques tantôt des doses de 25 centigr., tantôt des doses de 50 centigr., et dans la plupart des cas de faibles doses de marétine ont suffi pour avoir le résultat désiré. Sobernheim donnait à ses rhumatisants des doses variant entre 25 centigr. à 1 gr. Nous n'avons jamais dépassé 60 centigr. dans la sciatique et les névralgies diverses, et les céphalalgies se sont trouvé calmées avec des doses variant de 25 à 50 centigr.

La marétine n'ayant pas de goût, son administration n'offre pas de difficulté. A cause de son insolubilité la potion ne serait point pratique, mais on peut la donner en cachet que l'on fera avaler au malade avec un peu d'eau. Kaupe a essayé de la donner en lavement à la dose de 50 centigr. pour 1/4 de litre de lait tiède avec X gouttes de teinture d'opium. La température descendit de 39°-40° à 37°5 sans production de sueurs. Il continua les lavements durant plus de 15 jours, toujours avec le même succès. Chez les malades affaiblis et transpirant facilement, on pourrait associer la marétine à une antihydrotique prati-

que qui modèrerait l'action sudorifique de la marétine, en laissant intacte son action antipyrétique. C'est du reste l'avis de Kaupe et de Barjansky.

DE LA

MARÉTINE COMME ANTIPYRÉTIQUE

LA MARÉTINE DANS LA BACILLOSE

Considérations générales. — « La présence ou l'absence de fièvre dans la tuberculose, disait Peter, voilà ce qui domine la situation et rend nuls tous nos efforts. » Et en réalité cette fièvre fait rarement défaut. Il est possible qu'elle puisse passer inaperçue au début d'une bacillose, quand on ne la recherche pas avec esprit de suite, mais bientôt des ascensions thermiques plus ou moins prononcées viendront indiquer une réaction de l'organisme contre les toxines tuberculeuses. S'il arrive même parfois que des sujets atteints de lésions bacillaires étendues ne présentent point de variations thermiques, on en voit d'autres chez lesquels la fièvre s'allume à la moindre cause avec une facilité et une intensité remarquables. Elle apparaît au milieu d'une santé florissante sans que l'examen le plus minutieux

révèle la présence d'une lésion en rapport avec un pareil cortège fébrile : un peu de matité au sommet, un peu de souffle, quelques râles de bronchite, quelquefois un peu de diarrhée, et c'est tout. Cette fièvre, une fois installée, persiste avec une décevante ténacité. Elle débute dans l'après-midi pour finir le soir ou dans la nuit, le thermomètre peut ne pas dépasser 37°5, mais il monte le plus souvent au-dessus de 38°. Avec la fièvre surviennent les sueurs qui réveillent le malade durant la première partie de la nuit, le manque d'appétit, l'affaiblissement progressif et la cachexie.

Contre ces accès fébriles, la clinique a tout essayé ; elle a fait appel à tous les agents thérapeutiques. Si elle n'a point réussi à les vaincre, elle a du moins tenté de les calmer, et, dit Lasègue, « abaisser la fièvre des tuberculeux, c'est commencer à les guérir. »

Pour calmer la fièvre des phtisiques, il y a deux grandes indications à remplir : la première, basée sur une thérapeutique hygiènique, est constituée par la cure d'air ; l'autre, qui s'appuie sur une thérapeutique médicamenteuse, comprend l'usage des antithermiques. La première de ces indications est, à la rigueur, facile à remplir, mais la seconde présente parfois des difficultés insurmontables. Pour s'en rendre compte il n'y a qu'à parcourir la liste déjà longue des antipyrétiques qui ont été préconisés avec plus ou moins de succès.

La quinine n'a donné que des résultats médiocres ; l'antipyrine, le pyramidon calment la fièvre mais fatiguent l'organisme en exagérant la sécrétion sudorale. La phénacétine, l'acétanilide font oublier et au delà, par leurs effets toxiques, leurs vertus hypothermisantes. Viennent enfin la cryogénine, dont a récemment reconnu les bons effets, et la marétine.

Observations diverses sur l'emploi de la marétine dans la bacillose.

Opinion du Dr Jacob Barjansky. — La marétine a été préconisée pour la première fois, pensons-nous, par Barjansky, dans la clinique du professeur Senator, à Berlin. Barjansky a employé la marétine chez les phtisiques dans dix cas comprenant 151 observations simples.

Un de ces cas est relatif à une jeune enfant de 13 ans ; la malade a pris, en tout, 6 gr. 75 de marétine et l'a toujours bien supportée sans actions secondaires. Barjansky tire de ses observations les conclusions suivantes :

a) La marétine appartient au groupe des antipyrétiques dont on peut dire qu'ils abaissent sûrement la température. Cet abaissement se produit en 3 à 5 heures, c'est-à-dire avec une lenteur relative pour persister très longtemps ; de sorte que l'action d'une seule dose dure 9 et même jusqu'à 15 heures ;

b) 25 centigr. de marétine constituent, pour nous, la dose simple la plus appropriée, dont on donne un paquet le matin et un l'après-midi peu avant l'ascension présumée de la température ;

c) La marétine n'exerce aucune influence sur la circulation, car la fréquence du pouls baisse en même temps que la température ;

d) Les appareils respiratoire, digestif et urinaire ne présentent aucune modification ;

e) On n'a jamais observé d'actions accessoires nuisibles (cyanose, exanthèmes médicamenteux, etc.) et on a vu seule-

ment dans un seul cas des phénomènes de collapsus tout à fait passagers ;

f) La marétine n'a pas d'action cumulative et peut, en conséquence, être employée tous les jours pendant un temps prolongé.

Parfois cependant, ajoute Barjansky, il survient comme avec tous les antipyrétiques, et surtout chez les tuberculeux, des transpirations plus ou moins fortes à la suite de la chute de la température.

Observations du Dr Walter Kaupe. — Kaupe a eu l'occasion d'employer la marétine dans la clinique médicale de l'Université de Bonn, chez neuf tuberculeux présentant une fièvre intense. Deux d'entre eux étaient seulement des tuberculeux pulmonaires, les autres étaient en outre atteints d'affections tuberculeuses de l'encéphale, du larynx, du péritoine, du système uro-génital, de la langue ou de la peau. Six de ces phtisiques avancés avaient des transpirations abondantes la nuit et le jour. L'appétit était très médiocre.

L'élévation de la température se produisait le soir, parfois deux fois par jour. On a donné, en général, la marétine 3 à 4 heures avant le début présumé de l'élévation thermique, tout en variant parfois le moment de l'administration pour savoir si l'action se produisait plus tôt. Dans presque tous les cas, l'action a été manifeste trois ou quatre heures, dans quelques cas deux heures après l'emploi de la marétine. Le malade prenait 50 centigr., puis seulement 20 centigr. si cette dernière dose se montrait suffisante. L'auteur a constaté que la dose de 50 centigr. avait toujours une action certaine, tandis que celle de 30 centigr. n'avait qu'une action limitée et que celles de 20 ou 25 centigr. n'abaissaient la température que

d'une façon insuffisante. Le résultat était meilleur en donnant 30 centigr. deux fois par jour.

Dans plusieurs cas on a pu augmenter l'efficacité du médicament en donnant une nouvelle dose de 50 centigr. à un intervalle de 4 à 5 heures. L'abaissement thermique a été considérable. De 39 à 40°, la température a baissé à 36°, plus rarement au-dessus, à 37°5-37°9. Les autres antipyrétiques administrés par comparaison n'ont pas eu une action antithermique aussi rapide. Il en a été ainsi du pyramidon administré à la dose de 50 centigr. deux fois par jour. Dans toutes les observations, l'action de la marétine a persisté au moins 6 à 8 heures, mais le plus souvent plus longtemps jusqu'à 24 heures.

Dans aucun cas, sauf une fois où le malade s'est plaint de douleurs de tête, il n'y a pas eu d'actions secondaires nuisibles. Les malades n'ont eu ni vertiges, ni délire, ni cyanose, même en poussant la dose jusqu'à 1 gr. par jour. Le pouls n'a pas été influencé et les mesures sphygmomanométriques n'ont décelé aucune action nuisible sur l'appareil circulatoire. Si quelques malades ont transpiré fortement, il faut reconnaître qu'ils transpiraient déjà auparavant. L'un d'eux a même reconnu qu'il transpirait moins avec la marétine.

Observations du Dr Helmbrecht. — La marétine a été employée par Helmbrecht dans le service du professeur Fraenkel à l'hôpital civil d'Urban chez 25 malades (20 hommes et 5 femmes). « Nous avons donné le médicament, dit Helmbrecht, suivant l'indication, non seulement dans les affections tuberculeuses, notamment des poumons et des plèvres, mais aussi de l'intestin, et dans un cas de tuberculose pulmonaire. Les doses que nous avons prescrites se sont habituellement élevées à 20-30 centigr. jusqu'à 3 fois par jour et

à 30 50 centigr. jusqu'à 2 fois par jour lorsque nous n'en retirions pas un résultat suffisant. En général, nous avons été satisfait de son action. Ce n'est que dans six cas que nous n'avons observé aucun effet ou seulement un effet passager. Il s'agissait d'ailleurs de patients arrivés à un stade très avancé de la maladie (trois d'entre eux ont succombé entre temps) et chez lesquels d'autres antipyrétiques n'avaient eu aucune influence sur la température. Chez tous les autres, on a pu constater une action antipyrétique indiscutable. La marétine a eu une action remarquable dans dix cas. Tant que la préparation a été donnée et aussi souvent que ces malades l'ont prise, la température est descendue et s'est maintenue à peu près à une hauteur normale. Nous avons obtenu un des meilleurs résultats dans un cas de tuberculose ganglionnaire. En général, le médicament a été bien supporté par l'estomac et n'a jamais amené d'action nocive sur les autres organes. Il n'est jamais survenu de phénomènes de collapsus. Dans quelques cas seulement il s'est produit des sueurs légères. Nous n'avons jamais observé chez nos malades ces sueurs profuses suivies de prostration et d'épuisement qui se produisent avec d'autres médicaments. »

Observations du Dr Elkan. — Elkan a essayé la marétine au sanatorium de Planegg chez des malades se trouvant au premier et au second degré de la tuberculose, sans que ceux-ci se soient plaints d'actions secondaires fâcheuses. Un seul malade, au dernier degré de la tuberculose, avec des températures variant de 39 à 40 degrés, a déclaré avoir transpiré assez fortement dans les huit derniers jours qu'il a pris le médicament. Mais ce malade transpirait l'après-midi sans prendre de marétine.

Voici quelques-unes des observations d'Elkan :

Cas I.— K..., ouvrier relieur, phtisie progressive et tuberculose laryngée. Dans les 15 premiers jours de son entrée, la température varie de 37°4 à 37°6 ; puis, les 14 jours suivants, elle varie de 38°5 à 39°2. La température baisse avec 30 centigr. de pyramidon, mais le malade a des sueurs abondantes, une sensation de pression à la tête et des douleurs d'estomac. On donne d'abord 20 centigr. de marétine par jour, puis deux fois 20 centigr. ou une fois 50 centigr. Le malade se réjouit d'avoir un antipyrétique qui ne lui cause aucun trouble secondaire pénible. Il n'a jamais transpiré après le médicament. Après deux mois d'un traitement suivi, constitué par l'administration de 20 centigr. de marétine, donnés deux fois par jour, l'action antipyrétique s'est maintenue sans troubles secondaires.

Cas II. — W., ouvrier de 27 ans, phtisie pulmonaire, râles disséminés et respiration bronchitique des deux côtés. T. 39. P. 90. Après divers essais, le malade prend tous les matins 50 centigr. de marétine, et les températures les plus élevées ne dépassent pas 37°5. Le malade supporte bien le médicament, ne sue jamais et a bon appétit.

Cas III. — G., journalier, 22 ans. Lésions étendues des deux sommets avec râles nombreux. T. 38°5 et 38°7, à l'entrée. Le malade prend d'abord 0,30 centigr. de pyramidon deux fois par jour, mais avec des transpirations abondantes chaque fois. On donne alors 50 centigr. de marétine par jour ou 20 centigr. deux fois par jour. Il ne survient pas de sueurs, le malade se sent mieux qu'il n'a jamais été, appétit et sommeil bons. Pouls 84.

Cas IV. — R., employé de chemins de fer, 40 ans. Lésions bilatérales avancées. La température qui variait de 38°4 à 38°8 descend à 37°4 avec 30 centigr. de pyramidon deux fois par jour, mais le médicament détermine des sueurs, de la constriction céphalique. La marétine est essayée et le malade ne veut pas d'autre médicament.

Les conclusions d'Elkan sont les suivantes :

a) La marétine abaisse rapidement la température, l'abaissement se fait assez lentement.

b) La marétine n'exerce aucune influence ni sur l'appareil respiratoire, ni sur l'appareil digestif, ni sur la circulation.

c) Nous n'avons observé ni actions accessoires nuisibles, ni actions cumulatives.

d) Comme dose nous avons été satisfait de 50 centigr. par jour ou 20 centigr. deux fois par jour sous forme de paquet à prendre avec quelques gorgées d'eau.

Opinion du docteur Heinrich Reinhard. — Heinrich Reinhard, médecin assistant de l'hôpital de la fondation Huyssen à Essen, a donné la marétine à des phtisiques à la première et à la troisième période de leur maladie. Contrairement aux résultats obtenus par Helmbrecht, la marétine a toujours eu même dans les tuberculoses avancées une action antipyrétique très forte ; jamais elle n'a échoué. Toutefois et contrairement aux assertions de Helmbrecht et Elkan, Reinard a observé des sueurs dans presque tous les cas. En résumé Reinhard se trouve satisfait de l'action de la marétine. L'élévation fébrile s'est laissée favorablement influencer dans toutes les périodes de la phtisie. Chez les bacillaires légèrement fébricitants la marétine a généralement réussi à la dose de 25 centigr. en la donnant dans le cours de l'après-midi. Elle a eu de plus une in-

fluence excellente sur la température du soir. Chez les phtisiques à température élevée (38-40°) on a été obligé de recourir à des doses doubles pour obtenir l'effet recherché. Comme effets accessoires, la marétine a amené presque continuellement des sueurs qui survenaient dans quelques cas déjà après cinq minutes, parfois seulement après une heure. Une fois que les malades avaient traversé cette période de sueurs il se produisait une influence de bien-être sur tout l'organisme. La plupart se sentaient ranimés et rafraîchis et n'avaient plus cette sensation pénible de pression sur la tête. Reinhard n'a pas observé d'autres actions accessoires de la marétine; il n'y a pas eu d'action nuisible sur le pouls et la respiration, les fonctions de l'estomac n'ont subi aucun trouble. L'érythème et d'autres phénomènes réactionnels de la peau, comme on en observe souvent avec l'antipyrine, ont notamment fait défaut.

Observations des Drs Louis Rénon et Verliac. — La marétine a été administrée spécialement à des tuberculeux cavitaires, arrivés au dernier degré de la phtisie, par le professeur Rénon dans son service de la Pitié.

« La marétine, dit le professeur Rénon, fut donnée à nos tuberculeux dans du pain azyme à la dose de 0 gr. 25 pour les hommes et de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 pour les femmes. Deux doses furent prises tous les jours, l'une à 11 heures du matin, l'autre à 3 heures de l'après-midi. La température était prise quatre fois, de 6 heures du matin à 6 heures du soir. Dans tous les cas, l'administration de la marétine fut suivie d'une modification da la courbe thermique. Dans un seul cas, il n'y eut aucune baisse dans l'ensemble de la courbe, mais la température prit le type inverse, plus élevé le matin que le soir. Dans tous les autres cas, nous avons

constaté le premier soir une chute brusque de la température, chute variant de 1 degré à 2 degrés et demi, et cela sans aucune transpiration et sans malaise; une fois seulement nous avons noté une impression de chaleur à peine désagréable. Dans plus de la moitié des cas, la température prit le type inverse chaque fois qu'on administra la marétine. Dans les 9/10 des cas, la courbe thermique subit dans son ensemble une diminution d'intensité et de durée variables. Dans les cas les moins favorables, la température baissa de 1/2 à 1 degré pendant huit jours, puis elle remonta, malgré la continuation de l'emploi de la marétine.

» Dans la majorité des cas, l'abaissement thermique fut progressif, et la courbe se maintint pendant 12 à 15 jours de 1 degré à 2 degrés au-dessous de la température primitive. Dans quelques cas exceptionnels, l'action de la marétine persiste depuis deux mois sans affaiblissement, amenant régulièrement un abaissement thermique de 1 degré et demi. Dans tous les cas, la température remonte à son niveau primitif dès la cessation du médicament.

» Dans quatre cas, nous avons observé de la diarrhée, diarrhée séreuse sans coliques, qui trois fois se montra le premier jour, une fois le onzième jour. Deux fois elle paraissait en rapport direct avec l'emploi de la marétine, cédant dès sa suppression. »

En somme, conclut le professeur Rénon, « la marétine a une action indiscutable sur l'abaissement de la température ; l'antithermie est toujours très marquée le premier jour ; l'accoutumance paraît s'établir dans la majorité des cas au bout d'une quinzaine de jours ; la baisse de la température ne dure pas plus de temps que l'administration du médicament. La marétine, très bien supportée aux doses quotidiennes de 0 gr. 30, 0 gr. 40, 0 gr. 50 ne donne pas de

transpirations et n'augmente pas celles qui existaient antérieurement. »

Observations du Dr Fernand Heinrich. — Le docteur Fernand Heinrich a essayé la marétine à l'hôpital Ste-Marie de Berlin, dans le service du professeur Reichmann. Il a donné la marétine dans 13 cas et a donné environ 300 doses. Sous l'influence de ce médicament, la température a rapidement baissé chez les phtisiques atteints de fièvre moyenne. La durée de l'apyrexie produite a varié; il est parfois survenu des exacerbations ; cependant la température s'est toujours maintenue dans des limites modérées avec oscillations quotidiennes moindres. L'abaissement de la température était bien dû à la marétine, car, dès qu'on en suspendait l'emploi, la température remontait très haut. L'auteur cite comme exemple le cas d'une malade de 24 ans atteinte de phtisie pulmonaire avancée et où la marétine a produit les plus heureux effets. Les doses de 25 centigr. et de 50 centigr. n'ont eu aucune influence sur le pouls; il y a eu une légère différence dans sa fréquence avant et après l'action antipyrétique du médicament.

Les seules actions accessoires désagréables ont été les sueurs qui surviennent rapidement et parfois sont très pénibles. Dans un cas de phlébite compliquée de myocardite, il est survenu des phénomènes de collapsus, après deux doses de 25 centigr. de marétine, que par prudence on n'a plus employée chez le malade. Les transpirations se sont montrées d'une intensité particulière dans les cas où la marétine était employée pour des températures très élevées ; mais les sueurs étaient beaucoup moins pénibles lorsque la température était moindre. Dans un cas, il s'est produit au bout de 11 jours une telle accoutumance que la malade n'a plus

transpiré. Elle réclamait alors la marétine, car, dès qu'on la suspendait, les sueurs revenaient. Si la température remontait à une hauteur considérable, les sueurs se montraient également au début de la reprise du traitement, jusqu'à ce que la température se fût abaissée d'une façon constante durant quelques jours. Bien que la malade fut atteinte de troubles gastriques, elle supporta très bien l'emploi du médicament.

Dans un autre cas de phtisie avancée on n'observa pas de sueurs avec deux doses de 25 centigr. par jour, pour une température de 38°6. Après avoir cessé le médicament, la malade le réclama de nouveau pour avoir un sommeil plus tranquille. Plus tard, il survint des sueurs, mais celles-ci diminuèrent par l'emploi simultané d'un demi-milligramme d'atropine. Chez cette malade, la dose de 25 centigr. deux fois par jour fut insuffisante, la température remontait et la malade avait des sueurs. Le médicament supprimé, les sueurs diminuèrent. Après deux jours d'arrêt, on reprit la marétine à dose de 50 centigr. deux fois par jour et la température s'abaissa alors d'une façon remarquable sans que des sueurs pénibles survinssent. Mais dans aucun cas les sueurs n'ont été assez intenses pour que les malades se soient refusés à prendre le médicament. La marétine a encore été employée dans un cas de tuberculose du bassin. On n'a pu constater ici une influence durable sur la température, car la stase de la secrétion purulente rendait l'observation difficile. Une forte transpiration survenait 10 à 15 minutes après l'ingestion de 50 centigr. ou même de 25 centigr. de marétine. Mais le malade s'habitua peu à peu au médicament et les sueurs disparurent ou ne furent plus incommodantes.

Du reste, ajoute Fernand Heinrich, les transpirations peuvent être fortement diminuées sinon totalement supprimées

par l'emploi simultané d'un antihydrotique. On peut s'attendre, avec un emploi prolongé de la marétine, à voir les sueurs très pénibles du début, s'atténuer beaucoup ou même disparaître complètement.

Observations du Dr K. Bauer. — « 291 malades, dit le docteur K. Bauer, ont été reçus au sanatorium de Engelthal en 1904, le nombre des sorties a été de 62 malades en 1903 et de 65 malades pour 1905. La fièvre a été constatée dans 93 cas (30 0/0). Chez 82, la tuberculose pulmonaire en était la cause. Parmi ces derniers, 51 ont pu être débarrassés de la fièvre.

» Si l'élévation durait plus longtemps, les malades prenaient de la marétine. Des doses de 20 à 50 centigr, données une ou deux fois par jour, ont produit un abaissement de la température se poursuivant lentement et régulièrement, sans causer les phénomènes accessoires désagréables, sueurs, malaises, etc., que donnent d'autres antipyrétiques. L'abaissement de la température du corps a atteint un demi à un degré ; le relèvement de cette température s'est produit au bout de 14 à 20 heures et cela progressivement et sans frissons. La condition fondamentale d'une action favorable de la marétine est dans les relevés soigneux de la température, parce que la marétine n'est efficace que si elle est donnée au début de l'élévation thermique. L'état général se relève, les malades commencent à mieux manger et le poids du corps augmente. Un malade, par exemple, qui est entré à l'établissement avec une fièvre vive et dans un état d'amaigrissement prononcé, a constamment augmenté de poids, en tout 21 kilogs 300, malgré la longue durée de la fièvre. Les malades, même dans les cas graves, n'ont jamais eu à se plaindre de sueurs nocturnes. »

Observations personnelles.

Observation I. — A... Clément, 22 ans, employé, entre à l'hôpital Suburbain Saint-Eloi (salle Combal), dans le service du professeur Carrieu, le 11 avril 1905, pour toux et fatigue générale. Il tousse tous les hivers depuis cinq ans et plus souvent encore depuis le 7 mars.

Actuellement, il tousse beaucoup ; ses crachats sont purulents ; jamais d'hémoptysie ; léger point de côté à gauche, au niveau des fausses côtes; un peu de dyspnée. Pas de palpitations ; anorexie, pas de vomissements; diarrhée. Amaigrissement de 3 kilogs depuis 3 à 4 mois. Sueurs nocturnes.

Antécédents personnels. — Jamais d'autre maladie.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 60 ans d'une attaque d'apoplexie, mère morte asthmatique à 60 ans. Une sœur et un frère en bonne santé ; un frère mort phtisique.

Examen. — Fièvre vespérale. Pas d'albumine. A l'auscultation du thorax, on trouve, *en avant* : matité en G^1 ; vibrations légèrement augmentées ; respiration soufflante avec expiration prolongée et craquements humides. Submatité en D^1 ; respiration bronchitique avec craquements moins nombreux. *En arrière* : matité en D^1 ; respiration soufflante. expiration prolongée et craquements ; retentissement vocal. Submatité en G^1 ; expiration prolongée.

Prescription. — Pepsine et tannin ââ 0,50 pour 1 cachet n° 4. Viande crue; 200 gr. de rhum.

14 avril. — Grandes oscillations thermiques; quinine.

15 avril. — Cataplasmes sinapisés sur le côté droit.

17 avril. — Apyrexie absolue. Supprimer la quinine.

18 avril. — Fièvre réapparait. Reprendre la quinine.

11 mai. — Fièvre persistante à type intermittent, 38°1-37°3. Donner 0,25 de marétine pour 1 cachet n° 2: un cachet à 10 h. du matin, l'autre à 1 heure du soir. T. : 36°8.

12 mai. — Le malade a eu chaud à 4 heures du soir, mais n'a pas sué malgré les deux cachets absorbés. T. 36°6. P. 100.

En avant: Matité aux deux sommets, vibrations plus marquées à droite ; râles sous-crépitants aux deux sommets, plus nombreux à gauche ; respiration plus rude à droite. Supprimer la marétine pour voir si la fièvre remonte. T. le 12 au soir : 38°7.

13 mai. — T. matin, 36°4 ; P. 120. 50 centigr. de marétine en 2 cachets, un à 10 h. l'autre à 1 heure. T. 36°9.

14 mai. — T. 36°8 ; 38°4, P. 109. Pas de douleurs d'estomac ; pas de diarrhée. A eu des bouffées de chaleur, mais n'a pas sué. Urines nettement colorées en jaune. Supprimer la marétine.

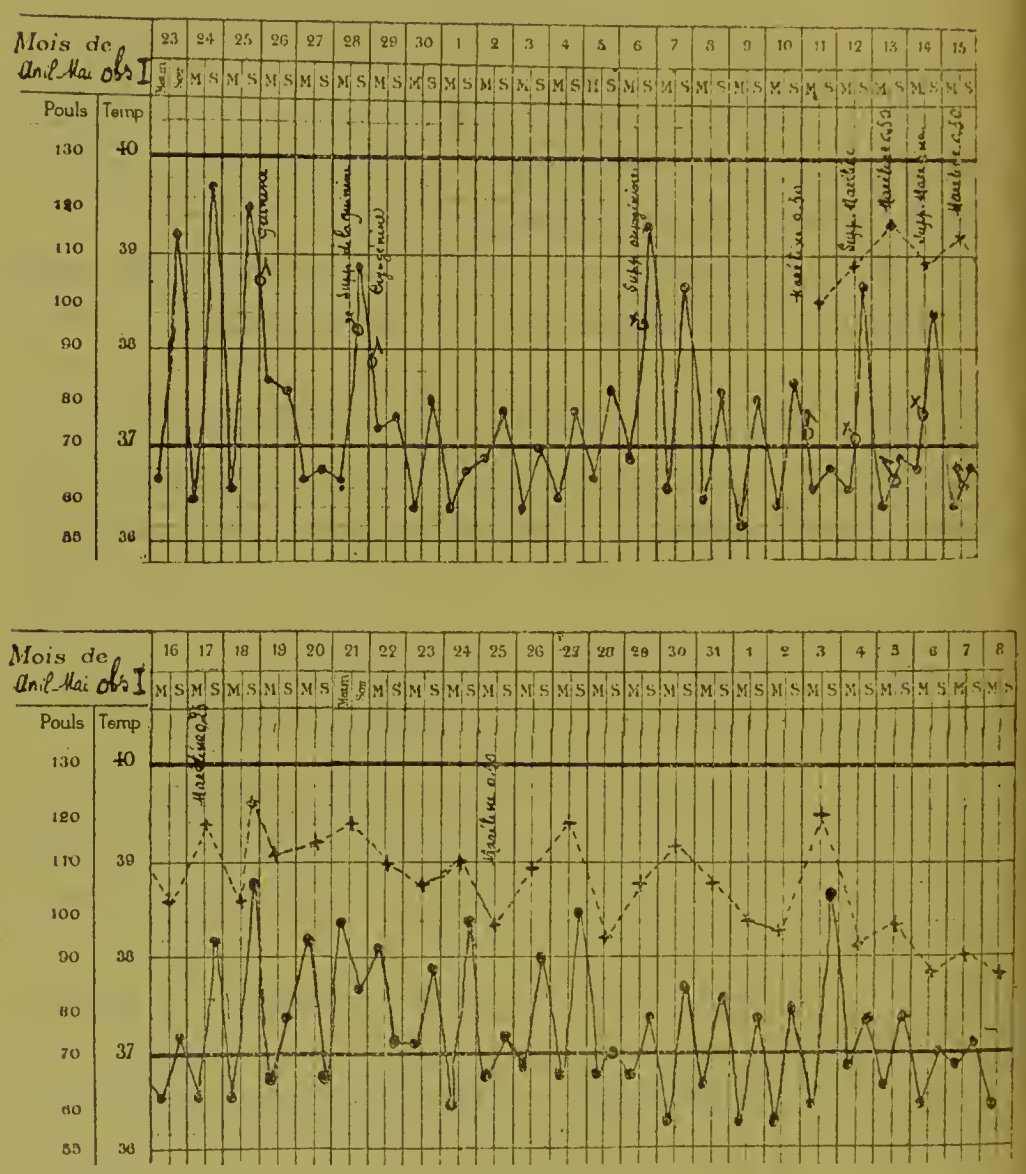
15 mai. — T. 36°4 ; 36°8. P. 120-114. Donner 25 centigr. de marétine.

16 mai. — T. 36°6 ; 37°3. P. 112-102. Donner 25 centigr. de marétine.

17 mai. — T. 36°6. P. 103-95. Le malade se sent bien : il n'a pas sué, il n'a pas même eu chaud. Pas de vomissements, ni de diarrhée.

18 mai. — *En avant :* respiration plus prolongée au sommet gauche : vibrations exagérées des deux côtés. En G¹

craquements humides avec des sous-crépitants quand le malade tousse ; inspiration rude ; expiration prolongée. En D respiration bronchitique. *En arrière :* Submatité aux deux



Obs. I. — *Tracé thermique.*

sommets, plus étendue à droite. La marétine donnée le 18 n'a rien fait sur la température, raison explicable, car le cachet a été donné immédiatement après le repas tandis que

les jours précédents on le donnait 1/2 heure ou 3/4 d'heure après avoir mangé. T. 36°6 ; 38°8. P. 115.

19 mai. — T. 36°8 ; P. 120. — 20 mai : 38°2 ; 36°8 (type inverse). P. 111. — 21 mai : T. 38°4 ; 37°7 (type inverse), malgré cela ni vomissements, ni diarrhée. Pas de sudation. — 22 mai : T. 38° ; 37°1 (type inverse). — 23 mai : T. 37°7 ; 37°9. — 24 mai : T. 36°5 ; 38°4.

Le type inverse observé durant ces quelques jours peut s'expliquer ainsi :

En donnant la marétine à 10 heures du matin et à 1 heure de l'après-midi la température du soir se trouvait influencée, mais pas celle du lendemain matin, car le médicament n'a pas un effet durable.

25 mai. — T. 36°8 ; 37°2 ; 25 centigr. de marétine paraissant insuffisants on en donne 50. — 26 mai : T. 36°9 ; 38°. Cette température élevée s'explique parce que le malade s'est levé durant la journée, et a fait une promenade de 3 à 4 heures dans les jardins de l'hôpital. Chaque fois qu'il se levait avant l'emploi de la marétine il avait 39°5, 39°8, ce qui prouve encore mieux l'influence du médicament. Il a du reste légèrement sué.

28 mai. — T. 36°8 ; 37°. — 29 mai : T. 36°8 ; 37°4. — 30 mai : T. 36°3 ; 37°7. — 31 mai : T. 36°7 ; 37°6. — 1er juin : T. 36°3 ; 37°1. — 2 juin : T. 36°3 ; 37°5.

Durant cette période le malade s'est senti du mieux : l'appétit est bon ; il ne se plaint ni de vomissements, ni de diarrhée, ni de maux d'estomac ; il n'a pas sué.

Analyses d'urine

	Avant l'emploi de la marétine Quantité d'urine émise : 1040	Après l'emploi de la marétine Quantité d'urine émise : 1450
Chlorures en NaCl.....	9.20 par litre	16.82 par litre
Urée.....	18.30 —	15.65 —
Phosphates en P^2O^5.....	1.08 —	0.78 —
Acide urique.....	0.60 —	0.37 —
Albumine	Néant.	Néant
Glucose (réactif de Lœve)	Néant,	Néant

Observation II. — B. Irénée, 18 ans, cultivateur, entre le 27 novembre 1904 à l'hôpital Suburbain St-Eloi (salle Combal), dans le service du professeur Carrieu, se plaignant de toux et d'essoufflement. La maladie a débuté au mois d'août par de la toux et de la fatigue générale qui a amené la cessation de tout travail. Actuellement le malade tousse surtout le matin ; il crache peu ; ses crachats sont muco-purulents ; une strie de sang ce matin 27 ; essoufflement. Point de côté à droite : pas de palpitations. L'appétit est bon ; le malade vomit quelquefois en toussant, mais jamais après les repas ; un peu de constipation. L'amaigrissement n'est guère sensible ; quelques sueurs nocturnes ; pas de frissons ni de céphalée le soir.

Ant. pers. — Plusieurs bronchites, la dernière à 10 ans.

Ant. héréd. — Père et mère en bonne santé ; 2 frères bien portants.

Examen. — T. 37°6 ; 36°5. A l'auscultation du thorax ; *en avant* :

En D^1 submatité ; vibrations un peu augmentées ; douleur à la pression ; inspiration rude ; expiration prolongée ; craque-

ments. En G^1 submatité; respiration obscure; quelques craquements quand le malade tousse. Prescription : cacodylate de soude, 0 gr. 50.

14 décembre. — Cacodylate en lavement ; huile de foie de morue : T. 38°1 ; 37°2.

15 décembre. — 1 gr. de cryogénine. T. 37°3 ; 36°9.

3 janvier. — Supprimer la cryogénine.

1er février. — Anorexie. Persulfate de soude.

12 mars. — Amaigrissement continue ; le malade ne crache plus ; plus de craquements.

6 avril. — *En avant* : Matité plus marquée à gauche ; vibrations exagérées ; craquements humides avec expiration prolongée à gauche. A droite craquements humides avec expiration moins prolongée. *En arrière* : Matité plus étendue et plus marquée à gauche ; respiration soufflante ; expiration prolongée ; quelques frottements ; craquements dans les fosses sus et sous-épineuses gauches. Dans la fosse sus-épineuse droite, respiration prolongée sans craquements. — Le malade, sorti le 6 avril, rentre le 3 mai.

3 mai. — Diarrhée, vomissements. T. 37°5 ; 39°5, P. 120, Prescription: Viande crue ; antipyrine 50 centigr. ; potion au ratanhia.

4 mai. — T. 36°7 ; 39°7. Pas de sueurs. A l'auscultation du thorax, *en avant*: Matité bilatérale, plus marquée en G^1 ; vibrations augmentées aux deux sommets ; respiration soufflante et râles sous-crépitants en D^1; respiration soufflante et rude avec quelques craquements pendant la toux en G^1. Prescription: antipyrine 1 gr. 50.

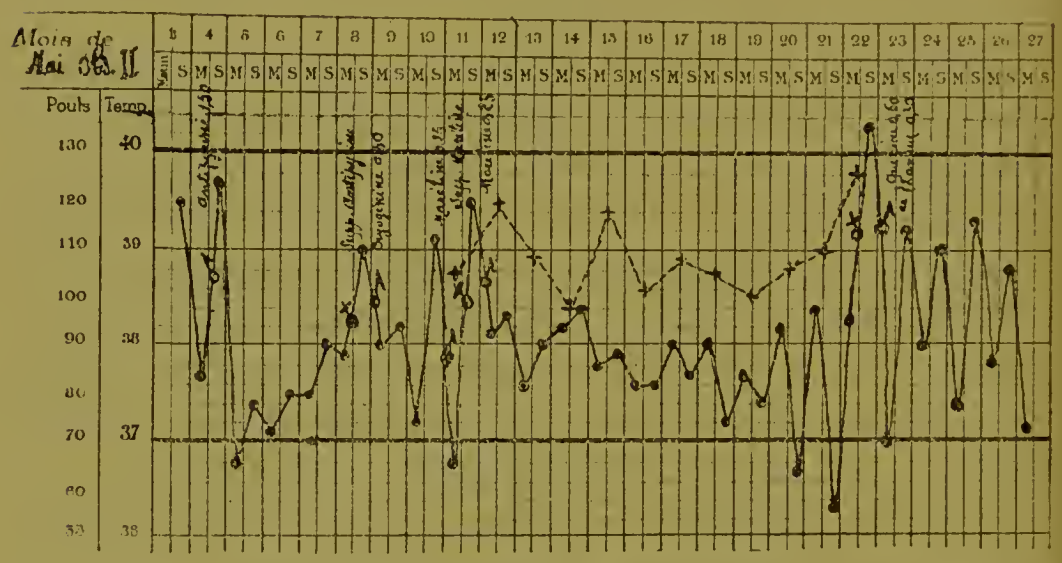
7 mai. — Le malade n'a plus de diarrhée. T. 36°8; 37°4. Supprimer le ratanhia.

9 mai. — T. 38° ; 39°. Cryogénine 0 50 ; Héroïne 0,005 pour une pilule n° 2.

10 mai. — N'a plus sué après l'emploi de la cryogénine, mais a eu des vomissements. T. 37°2 ; 39°1.

11 mai. — Marétine, 25 centigr. à 10 heures du matin. T. 36°8. P. 104.

12 mai. — On a donné un cachet à 6 heures du matin pour voir si ce cachet suffira pour influencer la température du soir. T. 39°5. P. 120. La marétine a donc une action tout fait passagère et de courte durée. Pouls dépressible, dichrote, mais bien frappé.



Obs. II. — *Tracé thermique.*

13 mai. — T. 37°6 ; 38°. P. 108. Le malade a sué durant la nuit. Ni diarrhée, ni vomissements.

14 mai. — T. 38°2 ; 38°4. P. 110. Sueurs. — 15 mai : T. 37°8 ; 37°9. P. 118. Sueurs. — 16 mai : Marétine, 50 ctgr. 25 ctgr. à 5 h. matin et 25 ctgr. à 11 heures. T. 37°6 ; 37°6.

17 mai. — Ne prend pas de marétine à 5 h. du matin. T. à 10 h. : 38°.

18 mai. — T. 38° ; 37°2. Type inverse, a beaucoup sué. — 19 mai : sue beaucoup ; vomit, mais il vomissait avant l'emploi

de la marétine. — 20 mai : T. 38°2 ; 36°7. — 21 mai : T. 38°4 ; 36°3. Sueurs très abondantes ; pas de vomissements. — 22 mai : 38°3.

En présence de cette température de plus en plus élevée on supprime la marétine pour laisser reposer le malade.

22 mai soir. — T. 40°3 ; sueurs très abondantes. On donne 60 ctgr. de quinine associée à 50 ctgr. de tannin.

23 mai. — 37° ; 39°2. Le malade a moins sué, mais le ramollissement des lésions apparait ; sons-crépitants nombreux surtout en D[1].

24 mai. — 38° ; 39° ; pas de sueurs. — 25 mai : 37°4 ; 39°3 ; a légèrement sué. — 26 mai : 37°8 ; 38°8. Quelques sudations. — 28 mai : 36°8 ; 38°8. — 30 mai : 36°2 ; 39°2.

Ces quelques chiffres montrent clairement l'inefficacité de la quinine contre la fièvre des phtisiques.

Analyses d'urine

	Avant l'emploi de la marétine Quantité d'urine émise : 1430	Après l'emploi de la marétine Quantité d'urine émise : 1120
Chlorures en NaCl.	8,3 par litre	3,22 par litre
Urée.....	16,6 —	24,2 —
Phosphates en P^2O^5.....	2,30 —	1,26 —
Acide urique.....	0,84 —	1,22 —
Albumine.....	Néant	Néant
Glucose (réactif de Lœve)	Néant	Néant

Observation III. — O... Marguerite, 20 ans, domestique, entre à l'hôpital Suburbain Saint-Eloi (salle Bichat), dans le service du professeur Carrieu, le 20 février 1905, pour pleurésie. La malade a, fin janvier, pendant 3 jours une grippe qui la tient au lit ; elle reste une semaine convalescente. Pendant la nuit qui suit son premier jour de sortie,

elle ressent un point de côté gauche (25 janvier). On fait deux thoracentèses ; on retire la première fois 1100 gr. de liquide et la deuxième fois 1500 gr. (8 et 10 février). On fait l'examen cytologique : lymphocytose très nette (M. Lagriffoul). Actuellement, le point de côté a disparu : pas de dyspnée ; tousse un peu, ne crache pas; a eu une légère hémoptysie au début ; pas de palpitations ; appétit diminué; pas de vomissements ; légère constipation ; amaigrissement considérable ; sueurs nocturnes ; bien réglée.

Ant. pers.— La malade a eu l'hiver dernier un rhume prolongé ; pas de maladies.

Ant. héréd. — Père et mère en bonne santé. Trois frères en bonne santé.

Examen. — T. 38 ; 37°1. P. : 120 couchée, 124 assise. A l'auscultation du thorax, *en avant* : submatité en G^1 ; matité en G^2 ; espace de Traube disparu ; frottements perceptibles à la main. Inspiration normale, expiration prolongée au sommet avec craquements et frottements ; obscurité à la base. Cœur à peu près en place.

En arrière : matité ; vibrations à peine perçues en haut, disparues en bas. Obscurité et frottements à la base ; craquements au sommet.

Crachats : pas de bacilles de Koch.

Prescription : lait, deux litres; jus de viande. Badigeonnages avec la teinture d'iode gaïacolée. Arrhénal.

24 février. — Fièvre augmente : pyramidon.

11 mars. — Léger point de côté gauche. *En arrière* : obscurité respiratoire à la base gauche avec frottements ;

retentissement vocal un peu ægophonique; pas de pectoriloquie aphone. Diarrhée.

Prescription: dermatol; supprimer le pyramidon; antipyrine, 3 cachets dans la journée.

23 mars. — Fièvre persiste; type inverse constant; sueurs nocturnes.

En avant: Sonorité plutôt exagérée en G[1] dans la partie externe, mais vers le sternum zone de résistance au doigt. Espace de Traube mat. Inspiration rude, expiration un peu prolongée; rien à droite.

En arrière: A gauche, matité douloureuse à partir de l'épine de l'omoplate; vibrations diminuées, respiration obscure et rude dans la fosse sus-épineuse; même respiration dans la fosse sous-épineuse avec frottements. A l'angle de de l'omoplate, léger souffle inspiratoire très lointain. A la base, obscurité complète sans frottements, sans ægophonie ni pectoriloquie aphone. Prescription: Lotion à l'eau de Cologne le soir. Continuer les cachets d'antipyrine.

30 mars. — Sue beaucoup depuis 2 jours: infusion de sauge.

7 avril. — Fièvre persiste; à la base gauche frottements pleuraux et ægophonie: vésicatoire 8 10.

13 avril. — A vomi le 12; diarrhée; souffre un peu du ventre et au creux épigastique: Prescription: Frictions abdominales avec: gaïacol 3 gr., huile de foie de morue 30 gr. Teinture apéritive et fortifiante. Supprimer l'antipyrine. Ce même état persiste jusqu'au 8 mai avec de légères variantes.

8 mai. — Fièvre augmente 38°7; 37°1, sueurs abondantes. Marétine 25 centigr. pour 1 cachet n 2: un à 10 h., l'autre à 1 heure.

9 mai. — N'a pris qu'un cachet à 1 heure. Pas de sueurs;

pas de douleur gastrique. T. 36°; 37°4, P. 120; 25 centigr. de marétine.

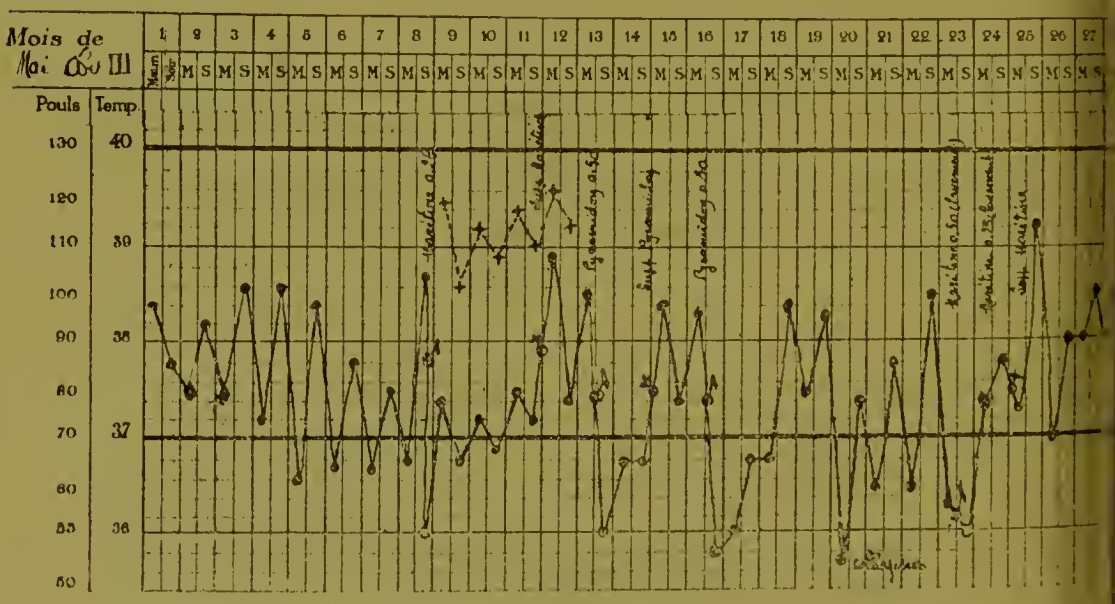
10 mai. — 37°4, 36°8. P. 112.

11 mai. — 37°5; 37°2. P. 118. A souffert de l'estomac 15 minutes après l'absorption du cachet; pas de sueurs. Ces douleurs d'estomac sont habituelles chez la malade et elles existaient déjà avec le pyramidon et la cryogénine. Toutefois pour lui être agréable nous consentons à lui supprimer le médicament.

12 mai. — T. 39°4; 37°3. Sueurs abondantes; vomissements très pénibles et abondants; ce n'est donc pas la marétine qui est en cause.

13 mai. — On supprime tous médicaments. T. 39°5; 37°5.

14 mai. — Pyramidon 50 centigr. T. 36°9; 36°8.



Obs. — III. *Tracé thermique.*

15 mai. — Suppression du pyramidon. T. 38°8; 37°3. La malade présente toujours ses douleurs épigastriques et ses vomissements.

16 mai. — Pyramidon 50 centigr. T. 36°; 36°8. — 17 mai;

T. 36°8 ; 38°4. — 18 mai : 37°5 ; 38°3. — 19 mai : 35°7 ; 37°4. — 20 mai : 36°5 ; 37°8. La malade a toujours beaucoup sué après l'absorption du pyramidon : toujours vomissements et douleurs à l'épigastre. Le pyramidon s'épuise donc comme tous les antithermiques. On continue tout de même le pyramidon.

21 mai. — T. 37° ; 37°8. — 22 mai : T. 36°5 ; 38°5. — 23 mai : T. 36°3 ; 38°9. La malade souffre du ventre, vomit. Devant l'élévation constante de la température on prescrit la marétine en lavement.

23 mai. — Lavement à midi avec 5 centigr. de marétine. A 4 heures du soir 36°.

24 mai. — T. 37°4 ; 37°8.

25 mai. — Lavement de 25 centigr. de marétine pour ne pas fatiguer la malade. On continue les jours suivants, mais ces 25 centigr. sont insuffisants comme le montrent les températures ci-dessous.

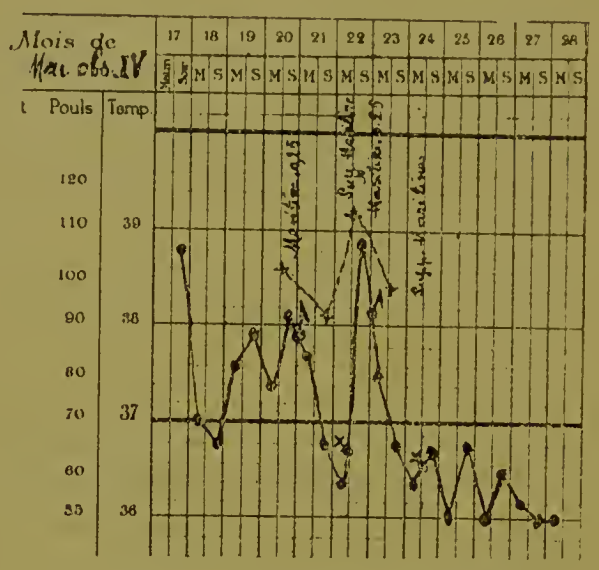
25 mai : T. 37°3 ; 38°. — 26 mai : T. 37° ; 39°2. — 27 mai : 37°2 ; 38° ; 38°5. On supprime la marétine.

28 mai : T. 37°5 ; 36°8. — 29 mai : T. 38° ; 38°2. — 30 mai T. 38°1 ; 38°1. — 31 mai : T. 37°8.

Observation IV. — G. Alfred, 29 ans, chauffeur, entre le 17 mai 1905 à l'hôpital Suburbain St-Eloi (salle Combal), dans le service du professeur Carrieu, pour dyspnée et céphalée.

Le malade a ressenti il y a 15 jours de la douleur à la miction, et ses urines sont devenues purulentes ; il y a 4 jours apparition de dyspnée, sans frissons. Actuellement il ne tousse pas, mais ses crachats sont purulents ; jamais d'hémoptysies ; a eu quelques points douloureux autour du mamelon gauche ; dyspnée continue ; pas de crises, pas de palpitations ; jamais d'œdème des membres inférieurs ; ano-

rexie ; ni nausées, ni vomissements ; selles régulières. Urine beaucoup : 2 mictions nocturnes ; jamais d'hématuries, ni de crampes, ni d'épistaxis. Amaigrissement depuis 15 jours seulement ; perte de forces depuis 3 mois.



Obs. IV.— *Tracé thermique.*

Ant. pers. — Variole à 5 ans ; une bronchite il y 3 ans à l'hôpital de Cette, pendant 20 jours ; rhumatisme au régimen il y a 4 ans.

Ant. héréd. — Père mort à 50 ans d'une affection respiratoire aiguë ; mère morte de variole ; 4 frères et sœurs en bonne santé.

Examen le 18 mai. — Traces d'albumine. Dyspnée à l'auscultation du thorax en arrière : à la base droite, respiration bronchitique ; quelques frottements.

19 mai. — Malade moins dyspnéique. Analyse d'urine : urée 47 gr. 74 ; acide urique 1 gr. 24 ; phosphates 3 gr. 40 ; chlorures 1 gr. 65. Pas de sucre. Traces d'albumine. Globules de pus. Cristaux d'urate d'ammoniaque.

21 mai. — Fièvre persistante. Cachet de marétine à 10 h. 25 centigr.

22 mai. — Chute thermique: 36°6 ; 38°9. — 23 mai: 37°5; 36°8. — 24 mai: 36°3. Supprimer la marétine ; le soir 36°7. — 25 mai: 36° ; 36°8. — 26 mai: 36° ; 36°5. — 27 mai: 36°2.

28 mai. — Le malade n'ayant plus de fièvre, on ne prend plus sa température, il quitte l'hôpital le 30 dans un état de santé relativement bon.

*
* *

Ces quelques observations que nous venons de citer, ajoutées à celles déjà relatées par les docteurs Barjansky, Sobernheim, Elkan, Helmbrecht, Kaupe, Reinhard, Rénon, Verliac, Heinrich et Bauer montrent l'influence manifeste de la marétine contre la fièvre des phtisiques. Mais cette action propice est-elle suffisante pour que la marétine mérite d'entrer dans la thérapeutique? Ses avantages sont-ils plus grands que ses inconvénients ? La marétine est-elle préférable aux antithermiques déjà employés contre la fièvre de la bacillose? C'est ce que nous allons envisager maintenant.

*
* *

Comparaison de la marétine avec les divers antithermiques employés dans la bacillose.— Pour qu'un médicament mérite d'être employé il faut sans doute qu'il ait un effet utile, mais il faut, et avant tout, qu'il n'ait point d'effet nuisible. Malheureusement la plupart des anti-

thermiques qu'on a essayés jusqu'ici contre la fièvre de la bacillose, s'ils baissent la température, produisent pas mal d'effets secondaires nocifs, qui sont une contre-indication à leur emploi.

La quinine, exclusivement employée autrefois, aujourd'hui bien abandonnée, est à peu près inefficace contre la fièvre des bacillaires. De plus, son action déprimante cadio-vasculaire, l'intolérance de bien des sujets, les nausées, les vomissements qu'elle détermine, les bourdonnements d'oreilles qu'elle procure, les vertiges, l'ivresse quinique rendent son emploi difficile. Elle produit un ralentissement considérable des échanges nutritifs, le sang perd son pouvoir oxydant dans des proportions notables, et il en résulte une forte diminution de l'acide urique et de l'urée dans l'urine. La quinine ralentit en plus les mouvements cardiaques et abaisse la pression sanguine.

L'antipyrine a une action antithermique marquée sur la fièvre des phtisiques, mais elle a aussi de sérieux inconvénients. Donnée à des doses massives, elle donne un coup de fouet à la maladie et ne cause que des insuccès. Si on la donne à des doses faibles, 30, 40, 50 centigr. par jour, les résultats sont lents et incomplets. Si on donne de 50 centigr. à 2 grammes d'antipyrine par 24 heures, en potion, d'heure en heure, le médicament étant continué jusqu'à 4 heures du soir et repris à 4 heures du matin, la fièvre tombe, le bien-être, le sommeil et l'appétit reviennent (Jeannel). Son action, toutefois, est néfaste dans les tuberculoses à marche rapide et dans la granulie. Même dans les bacilloses à marche lente, et tout à fait au début, elle procure des sueurs abondantes qui prédisposent à un collapsus consécutif. Elle « ferme le rein », diminue la sécrétion urinaire, congestionne l'organe, altère l'épithélium et

procure à la longue une néphrite parenchymateuse. De plus, sous son action il y a diminution du rapport de l'azote de l'urée à l'azote total. Elle enrayerait même, d'après Henri Jean et Fredericq, l'absortion d'oxygène. Elle produit aussi des érythèmes scarlatiniformes, des accidents nerveux qui peuvent aller jusqu'au collapsus, des troubles circulatoires (dépression cardiaque, syncope) et des troubles digestifs divers (nausées, vomissements, diarrhée).

Le pyramidon semble avoir moins d'inconvénients que l'antipyrine, bien que sa valeur comme antipyrétique chez les tuberculeux semble avoir été bien exagérée. Dans bon nombre de cas, dit Debidour, il n'a aucune action ; bien souvent cette action est médiocre ; dans quelques cas enfin, ses effets sont nettement favorables et le malade retire un bénéfice certain de son administration. Chez les tuberculeux à fièvre hectique, le pyramidon ou ses sels abaissent fréquemment la température, et son emploi parait utile, mais dans les tuberculoses graves en voie de caséification son action est nulle ou tellement transitoire qu'il n'y a pas d'intérêt à y recourir. Dans les poussées bénignes de la bacillose, dans les poussées congestives et dans les fébricules tuberculeuses, le pyramidon se montre très variable dans son action défervescente qui, tantôt est insignifiante, tantôt très manifeste et très marquée. C'est l'expérience faite sur le malade qui doit renseigner sur son emploi (Debidour). Du reste le pyramidon est toujours bien supporté par le malade; il n'a pas d'action sur le tube digestif, sur le système nerveux ou sur la peau, mais bien qu'il ne ferme pas le rein comme l'antipyrine, il diminue considérablement la sécrétion urinaire, et peut avoir sur cet organe une influence nuisible qui doit faire surveiller son emploi (Legendre). De plus il amène des sueurs profuses d'une intensité remar-

quable qui fatiguent le malade et l'obligent de changer de linge plusieurs fois dans la journée.

La phénacétine qui possède des propriétés analgésiques indiscutables a été aussi employée contre la fièvre des tuberculeux, mais son action antithermique est faible, et les accidents qu'elle amène ne sont pas compensés par les avantages qu'on en retire. Son action est périlleuse, surtout par suite des transformations qu'elle peut faire subir aux globules sanguins. Dans la fièvre hectique elle n'a qu'un pouvoir très restreint.

L'acétanilide est peu employée comme antithermique, mais elle a été essayée chez les bacillaires. G. Sée la considère comme dangereuse à tous égards. Elle attaque l'hémoglobine, la transforme en méthémoglobine et supprime la fonction respiratoire des hématies. Elle peut même produire la destruction complète des globules rouges.

La kairine qu'on a aussi essayée dans ces dernières années est un dérivé de la quinoléine, qui procure au malade des sueurs profuses et des frissons violents au moment où son action antithermique est terminée. La thalline n'a pas donné de meilleurs résultats que la kairine, et c'est un poison aussi dangereux.

Le gaïacol qui a, in vitro, un action si décisive sur le bacille de Koch, est employé en badigeonnages sur la poitrine des phtisiques ; malheureusement il tient peu ou plutôt il tient trop ses promesses, car il donne un abaissement si rapide et souvent si excessif de la température qu'il expose au collapsus et à la mort.

Enfin il y a quelques années apparaissait dans la thérapeutique un nouvel antithermique dont les expérimentateurs divers disaient le plus grand bien : la cryogénine. Les résultats ont été bons, mais inconstants. Dans les formes

aiguës de la tuberculose, la cryogénine provoque un abaissement thermique faible ou douteux ; son action est à peu près nulle. Dans les formes subaiguës (broncho-pneumonie caséeuse), son action est inconstante. Dans les formes chroniques le résultat est constant et excellent ; l'action de la cryogénine commence trois à quatre heures après l'ingestion, et demeure persistante (A. Martinet). La cryogénine est strictement liée à l'antipyrèse. Elle n'agit en rien sur la maladie même, sur le processus morbide bacillaire. Elle semble, d'après Martinet n'exercer aucune action secondaire extra antipyrétique favorable ou défavorable. De plus, Masseguin n'a trouvé chez neuf de ses malades, même après administration prolongée, ni frissons, ni collapsus, ni malaises, ni sensations subjectives de refroidissement, ni troubles digestifs sérieux, ni anorexie, ni accidents cutanés ou sensoriels. Parfois il y a eu bien-être, reprise de l'appétit, et du poids ; les urines n'ont pas été modifiées. Mais, toujours d'après Masseguin, la sudation est toujours très abondante et souvent suivie de collapsus, notamment chez un enfant atteint de dothiénentérie et soigné par M. le professeur Carrieu.

Quelquefois ce collapsus vient à la suite d'une hypothermie très prononcée, témoin un deuxième malade du professeur Carrieu à qui on avait donné seulement 25 centigr. de cryogénine. Ces inconvénients ont aussi été signalés par Audibert et Combes qui ont vu avec la cryogénine des hémoptysies, de l'adynamie, et 5 cas de collapsus suivi de mort sur 40 cas observés.

Reste la marétine.

Les divers observateurs français et étrangers qui l'ont essayée en disent le plus grand bien, et nous sommes obligé de reconnaître comme eux ses propriétés antipyrétiques

qui ne font jamais défaut. Nous n'avons eu occasion de l'administrer qu'à des bacillaires à la première et à la deuxième période de la maladie, et nous avons chaque fois constaté ses bons effets. Si quelques expérimentateurs étrangers ont nié son action bienfaisante dans la dernière période de la phtisie, nous avons vu que le professeur Rénon, qui l'avait exclusivement employée dans ce cas, n'avait eu qu'à se louer de son action; toujours l'administration de la marétine a été suivie d'une baisse très sensible de la température. C'est aussi, du reste, l'avis du docteur Reinhard. Le médicament produit un effet assez rapide: un cachet de 25 centigr. donné à une heure de l'après-midi avait une influence certaine sur la température du soir, influence qui se manifestait de demi-heure à une heure après l'absorption. Toutefois cette dose ne suffisait pas pour empêcher l'ascension thermique du lendemain; il fallait dans ce cas administrer un deuxième cachet à 5 heures du matin. Nous avons donné à nos malades tantôt 25, tantôt 50 centigr., mais dans un cas comme dans l'autre l'effet ne se faisait point attendre. Mais, dès que nous avons cessé l'emploi du médicament, la température est remontée à son point de départ. La marétine n'a donc qu'un effet tout à fait transitoire, et il est nécessaire que le malade soit constamment sous son action. Mais même dans ce cas, et en ceci il est de la marétine comme de tous les antithermiques, l'administration du médicament n'a pas un effet indéfini. Comme l'avait déjà fait remarquer le professeur Rénon, la marétine cesse d'agir au bout de quelques jours bien qu'on continue toujours de la donner aux mêmes heures et aux mêmes doses. Dans un cas cependant, après une ascension thermique qui a duré deux jours après une dizaine de jours de traitement, la température est redescendue comme la première fois. Enfin il est un fait certain, c'est que la

marétine ne s'accumule pas dans l'organisme; elle agit sans fatiguer le malade et sans modifier sensiblement les échanges, comme le prouvent les analyses que nous avons faites chez deux de nos bacillaires.

Les fonctions digestives n'ont été entravées dans aucun cas. Jamais nos malades n'ont eu de vomissements ni de diarrhée ; quand ces deux complications existaient déjà, la marétine ne les a point fait cesser, mais elle ne les a point augmentées, jamais nos phtisiques n'ont eu de douleurs d'estomac, ni d'éructation acide, ni de pyrosis ; l'appétit a été plutôt augmenté. Le pouls s'est toujours maintenu en bon état et a toujours été en corrélation exacte avec la température. Nos bacillaires ne se sont jamais plaints de douleurs dans la vessie; ils n'ont jamais eu de cystite, et le rein a toujours fonctionné normalement. Nous n'avons jamais trouvé d'albumine, même après un usage prolongé, et l'élimination de l'urée et de l'acide urique n'a jamais subi d'augmentation ni de diminution notable. La marétine est donc, à ce point de vue, supérieure à l'antipyrine. Nos phtisiques n'ont jamais eu les bourdonnements d'oreille, ni les vertiges, ni les douleurs de tête, que l'on observe après l'administration de la quinine et qui ont surtout été violents chez un de nos malades de la salle Combal auquel on avait administré ce médicament. Quelques observateurs, Walter Kaupe, Heinrich Reinhard, Fernand Heinrich, ont signalé que la marétine augmente chez les bacillaires les transpirations et les sueurs; nous devons avouer avec G. Helmbrecht et le professeur Rénon que nous n'avons pas observé cette complication. Un seul de nos malades, le n° 8 de la salle Combal, a sué après l'administration de la marétine, mais ce malade transpirait abondamment, même en l'absence de toute médication. La marétine est donc bien supérieure à

ce point de vue à l'antipyrine et au pyramidon. A plus forte raison n'avons-nous observé aucun des phénomènes de collapsus, signalés par Heinrich, dans un cas spécial il est vrai, et qui sont si fréquents avec la cryogénine et le gaïacol. Nous n'avons jamais vu d'érythèmes, comme après l'ingestion d'antipyrine, de phénacétine ou d'acétanilide.

Est-ce à dire après cela que la marétine soit un spécifique de la fièvre de la bacillose ? Assurément non. Ses effets, s'ils sont constants, ne sont pas indéfinis, pas plus, du reste, que les effets des autres antipyrétiques. Mais c'est une bonne préparation à employer concurremment avec le pyramidon et la cryogénine. Le médecin, aidé de ces trois médicaments, peut, en les donnant successivement, obtenir de très bons effets et modérer chez les bacillaires la fièvre qui les consume et les affaiblit. Avec la marétine il sera toujours certain de ne pas avoir de complications fâcheuses, et, s'il n'arrive point à guérir ses malades, il pourra, du moins, beaucoup améliorer leur état. Sâchons reconnaître avec Daremberg que, malgré ses désiderata, « la découverte des antithermiques est un des plus grands progrès que l'on ait fait de notre temps dans le traitement médicamenteux de la tuberculose pulmonaire. »

ACTION DE LA MARÉTINE SUR LES AFFECTIONS PULMONAIRES DIVERSES

Le professeur Rénon, tout en reconnaissant les bons effets de la marétine sur la fièvre des bacillaires, essayait ce médi-

cament dans des affections pulmonaires diverses et obtenait de bons résultats dans trois cas de congestion pleuro-pulmonaire. Il nous a été donné de vérifier ce fait dans un cas de congestion broncho-pulmonaire à type de Woillez, et bien que nous n'ayons que cet exemple pour démontrer la bonne action de la marétine dans ce genre d'affections, notre observation, ajoutée à celles déjà si démonstratives du professeur Rénon, ne laisse pas que d'être convaincante.

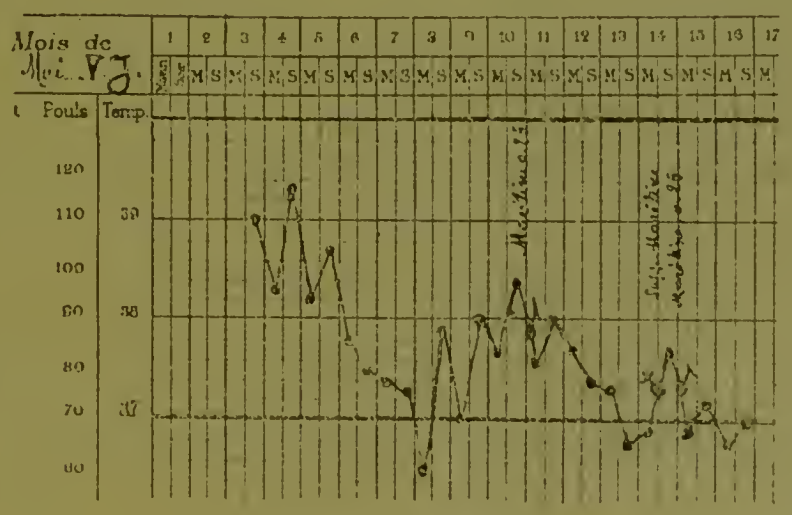
Voici du reste cette observation :

V. J. 15 ans, infirmier. Entre le 3 mai 1905 à l'hôpital Suburbain St-Eloi (salle Combal) pour point de côté droit.

Début. — Le 30 avril par des frissons et des sueurs.

Etat actuel — Tousse, crache, a craché un peu de sang ce matin 3 mai 1905. Dyspnée, anorexie ; a vomi hier au soir ; constipation, céphalée, sueurs et frissons.

Ant. pers. — Sujet à s'enrhumer ; jamais d'autre maladie, éthylisme.



Tracé thermique.

Ant. héréd. — Néant.

Examen direct. — T. 39°; 38°3. Traces d'albumine. Pouls ample, mou, dépressible.

En avant, matité en D^3 ; vibrations exagérées, respiration bronchitique avec quelques frottements pleuraux. En D^1 sibilants, ronflants, sous-crépitants.

En arrière : submatité en D^1 ; sonorité en D^2 ; matité douloureuse en D^3 ; vibrations exagérées en D^1, supprimées en D^3. Respiration soufflante aux deux temps ; râles sous-crépitants ; bronchophonie en D^1 ; obscurité ; quelques sous-crépitants pendant la toux ; respiration soufflante, lointaine ; voix nasonnée; râles sous-crépitants en D^3.

Diagnostic. — Congestion broncho-pulmonaire à type de Woillez.

Prescription. — Potion à l'ipéca.

5 mai. — T. 39°2 ; 38°2. Crachats muqueux, spumeux, fibrineux. A été purgé le 4 mai : plusieurs selles.

Examen.— En avant : matité en D^3 ; vibrations exagérées en D^1, diminuées en D^3 ; de plus, en D^3, frottements et râles.

En arrière : submatité en D^1 ; matité en D^2 et D^3 ; vibrations fort augmentées en D^1, diminuées en D^3 ; respiration soufflante, bronchitique et bronchophonie en D^1 ; obscurité respiratoire, frottements, pas de souffle, voix nasonnée en D^3. A la base gauche quelques sous-crépitants.

6 mai. — Malade se trouve beaucoup mieux. Diarrhée.

En arrière : submatité en D^2 ; matité en D^3 ; vibrations se percevant en D^3 ; respiration bronchitique et quelques sous-crépitants en D^1 ; obscurité et nombreux râles sous-crépitants en D^3.

7 mai. — Expectoration spumeuse abondante. A l'auscultation, râles de bronchite dissiminés avec frottements à la base droite. Prescription: Potion au benzoate.

8 mai. — T. 37°5 ; 36°8. En arrière, à la base droite, matité, obscurité, frottements, quelques sous-crépitants. Plus de voix nasonnée. Teinture d'iode.

10 mai. — Fièvre persiste. En arrière : à la base droite, matité, vibrations diminuées, obscurité et frottements sans ægophonie. Des deux côtés sibilants et ronflants.

11 mai.— Fièvre augmente 38°8. Crachats aérés, muqueux. En arrière, à la base droite, matité, vibrations supprimées, expiration un peu soufflante et prolongée avec un peu d'ægophonie en un point très limité ; obscurité partout ailleurs. Au 1/3 moyen quelques râles-sous-crépitants. Marétine 25 centigr. illico. T. 38°5 ; 2 heures après 37°5.

12 mai. — T. 37°7 ; 37° 4. P. 86. Il a sué.

13 mai. — 50 centigr. de marétine. T. 37°3 ; 36°8. Pas de douleurs d'estomac, ni vomissements, ni diarrhée, n'a pas sué. Suppression de la marétine.

14 mai. — T. 36°9 ; 37°1. P. 76. Malgré la supression de la marétine la température a donc suivi la courbe descendante. Pas de sueurs, pas de douleurs. Le malade se sent très bien.

15 mai. — La marétine ayant été encore supprimée pendant la journée du 15 la température remonte. T. 36°9 ; 37°9. On redonne la marétine 0 g. 50 en deux cachets à 11 heures du matin et à 1 heure de l'après-midi.

Respiration toujours un peu soufflante. Moins d'ægophonie et de matité à la base droite, mais toujours râles sous crépitants au 1/3 moyen et des deux côtés.

16 mai. — T. 36°8 ; 37°2. Il reste encore quelques signes de pleurite, mais le malade se sent bien.

Les jours suivants le malade restant sensiblement apyrétique on lui permet de manger.

ACTION DE LA MARÉTINE DANS LA DOTHIÉNENTÉRIE

Depuis les sensationnelles recherches de Brand, la meilleure thérapeutique à opposer à la fièvre de la dothiénentérie est incontestablement l'emploi des bains froids. Mais ces bains sont parfois contre-indiqués, soit que le malade ait pour l'eau froide une répugnance invincible, soit qu'il surgisse du côté des organes des complications qui rendent leur emploi difficile. Aussi chez les cardiaques, chez les phtisiques, chez les brightiques atteints de fièvre typhoïde, la clinique essaie-t-elle de lutter contre la fièvre par des antithermiques divers. La quinine, l'antipyrine, le pyramidon ont tour à tour été employés avec plus ou moins de succès, et il y a quelques mois à peine Reinhard obtenait avec la marétine des succès marqués. « En dehors des affections tuberculeuses, dit-il, nous avons encore employé la marétine dans quelques cas de fièvre typhoïde. Mais nous ne l'avons fait que lorsque les bains froids n'étaient pas supportés ou ne pouvaient abaisser la fièvre que pour peu de temps. « La marétine n'a montré que des actions favorables sur l'état des malades et nous avons obtenu l'abaissement de la température et une amélioration frappante de l'état général. »

Nous n'avons pas à cet égard d'expérience personnelle, aucun cas de fièvre typhoïde justifiable d'autres antithermiques que l'eau froide ne s'étant présenté à l'hôpital Suburbain pendant que nous expérimentions la marétine. Mais nous pensons que ce médicament serait susceptible de rendre des services. Nous nous faisons un devoir de signaler ce fait pour qu'on puisse le cas échéant reprendre les expériences de Reinhard, et voir si on ne pourrait pas substituer la marétine aux bains froids chaque fois qu'une complication surgissant dans la dothiénentérie, cette substitution serait exigée.

DE LA MARÉTINE COMME ANALGÉSIQUE

Il y a entre la douleur et la fièvre des relations excessivement intimes, et bien souvent celle-ci n'est que la conséquence de celle-là. Un organe qui souffre, réagit, et cette réaction peut se manifester sous forme d'accès fébriles plus ou moins prononcés et plus ou moins fréquents. Nombre de céphalalgies dont on ne saisit point la cause sont la conséquence d'affections générales fébriles. Bon nombre d'affections rhumatismales ou névralgiques reconnaissent probablement pour cause une intoxication d'origine microbienne, qui expliquerait à elle seule les écarts de la température et les modifications de la sensibilité. S'il en est ainsi, il ne faut point s'étonner que certains médicaments, en combattant les effets, arrivent à atteindre la cause, et nous comprenons ainsi pourquoi bon nombre d'antithermiques sont aussi des analgésiques. La marétine répondrait-elle à ces deux indications tout comme l'antypirine ou le pyramidon? C'est ce que nous avons vérifié à la suite des docteurs Wi-

lhelm Sobernheim et Albert Ulrich. Ce dernier a eu à expérimenter la marétine dans plusieurs cas de rhumatisme articulaire aigu ; nous n'avons eu qu'à nous louer des résultats obtenus dans un cas de rhumatisme bacillaire, dans un cas de sciatique et dans un cas de céphalalgie opiniâtre. Nous avons aussi essayé la marétine dans des accès de migraine, dans des céphalées diverses, dans des névralgies passagères. Tantôt c'était un ami qui souffrait de la tête au point d'abandonner tout travail, tantôt c'était une personne de notre entourage qui nous demandait un conseil et un soulagement. Presque toujours le résultat que nous avons obtenu avec la marétine a récompensé nos efforts.

Observations du Dr Wilhelm Sobernheim. — Sobernheim avait déjà employé la marétine chez les phtisiques et n'avait jamais observé de collapsus et de sueurs fatigantes. Encouragé par ces résultats, il a eu recours à ce médicament dans plusieurs cas de rhumatisme articulaire aigu et a vu disparaître la crise douloureuse. Voici le résumé de ses observations :

Cas I. — Mlle M. S., couturière de 22 ans, angines fréquentes. Début d'un violent rhumatisme articulaire le 16 novembre par les poignets, puis les pieds. Salol. Les douleurs continuent : injections de morphine. La malade est admise à l'hôpital le 22 novembre. Etat grave de nutrition, anémie profonde. Quelques tuméfactions ganglionnaires au cou. La malade est complètement immobilisée par les douleurs, qu'exaspèrent chaque mouvement ou attouchement. Souffle systolique à la pointe se propageant vers l'artère pulmonaire. Pas d'accentuation du deuxième bruit pulmonaire. On ne sent pas le choc de la pointe. Pouls mou, accéléré

régulier, de moyenne force. Température à l'entrée, 38°7 ; le soir, 39° ; le matin, 38°5. Les douleurs ne diminuent pas d'intensité. A 11 heures du matin, 50 centigr. de marétine ; à midi, T. 38°2 ; à 4 h., 38°. A 5 h., 50 centigr. de marétine ; à 8 heures, 37°4 ; à minuit, 37°2. Les gonflements inflammatoires des pieds et des mains diminuent, les douleurs deviennent supportables au lit. Le lendemain matin, 8 heures, T. 37° ; on donne 50 centigr. de marétine à 10 heures du matin et à 7 heures du soir. Teimpérature à midi et à 8 heures du soir, 37° ; à minuit, 36°1. Les douleurs ont cessé avec l'abaissement de température. La malade peut remuer les articulations. Elle n'a pas de douleurs en ne bougeant pas. Le gonflement et la rougeur ont complètement disparu. Dans les trois jours suivants, la température se maintient entre 36°5 et 37°. Avec deux doses de 25 centigr. dans le jour, les douleurs disparaissent complètement. On cesse la marétine au bout de cinq jours, la température étant normale et la malade ayant recouvré un bien-être complet. Dans les deux semaines qui suivent, il y eut, sous l'influence d'abcès au cou, de légères douleurs articulaires avec élévation de température qui cédèrent avec 50 centigr. de marétine.

Jamais de transpirations profuses, de collapsus, etc., pendant la durée du traitement. La malade se rétablit à vue d'œil dans le milieu de décembre, le souffle cardiaque disparaît complètement et les couleurs remplacent le teint anémique. La malade quitte l'hôpital le 22 janvier complètement guérie.

Cas II. — Ch. G., couturière. 36 ans. Douleurs légères aux deux pieds depuis 4 semaines ; il y a huit jours, gonflement subit et douleur de l'articulation du pied gauche. Au bout

de quelques jours douleurs violentes dans le genou gauche et les deux épaules. Le traitement n'ayant rien donné chez elle, la malade rentre à l'hôpital. Rien d'anormal dans l'examen des poumons, du cœur et de l'abdomen. Traces d'albumine dans les urines. Douleurs intenses dans les mouvements passifs, pouls 120, petit, régulier, température 38°. Applications de Priessnitz sur les articulations douloureuses. Pas de traitement interne les premiers jours. Le soir, t. 38°2. Le lendemain à 10 heures, t. 37°7. Pas de modification du côté des articulations. On donne 50 centigr. de marétine. La température baisse, 37°3 à midi, 36°8 à 2 h., 36°7 à 4 h., et remonte : 37°7 à 8 h. du soir. On donne 50 centigr. de marétine, t. à minuit 36°2, à 8 h. du matin 36°. Après une nouvelle dose de médicament, diminution des douleurs, sans transpiration, alors que la 2me dose de 50 centigr. à 8 h. du soir est suivie de douleurs profuses pendant la nuit. 24 heures après la première dose de marétine les douleurs ont complètement disparu dans la main, les mouvements des articulations des doigts sont libres. Le traitement est continué avec de bons résultats les jours suivants. La malade sort complètement guérie après un séjour de 15 jours à l'hôpital. L'influence sur les troubles objectifs et subjectifs a été particulièrement nette dans ce cas.

Cas. III. — H. C., garçon de 13 ans, a eu la scarlatine étant enfant. Le 1er février, douleurs subites du pied et du genou droits et des mollets. Frissons. Les douleurs s'aggravent au point que le malade ne peut plus se tenir debout. Rien au cœur. Pouls régulier, mou, 110. Rien aux poumons ni du côté de l'abdomen. Urine : ni sucre ni albumine. Les articulations du pied et du genou droits sont très douloureuses, gonflées et un peu rouges; tout contact est doulou-

reux ; le genou gauche est également pris. Température à l'entrée 38°6, le lendemain matin 37°8. A 9 heures 25 centig. de marétine, à 11 heures 38°7 ; à 4 heures 25 centigr. de marétine, à 11 heures du soir 38°, A 5 heures du matin 25 centigr. de marétine, à 11 heures 37° ; le lendemain matin 36°6. La sensibilité spontanée a disparu ; douleurs légères à la pression. Le lendemain on donne deux doses de 25 centigr., après quoi disparition de la sensibilité à la pression et du gonflement articulaire. Le malade quitte l'hôpital au bout de quelques jours. Pas de sueurs ni de phénomènes accessoires pénibles.

Cas IV. — O. R., employé d'assurances, 24 ans. Père mort de paralysie cardiaque, mère morte hydropique. Polyarthrite rhumatismale. Cas analogue au précédent. Temp. à l'entrée varie de 37°8 à 38 7 ; le 2me jour, le matin 37°6, marétine 25 centigr. A 11 heures, 37°, à 2 heures la température remonte et le lendemain matin est de 36°2. Transpiration modérée. Le malade se lève 3 jours plus tard, après avoir 50 centigr. de marétine par jour, en deux fois.

Cas V. — L. S., 24 ans, a eu des douleurs articulaires, il y a huit ans. Catarrhe du sommet, il y a trois ans. Rhumatisme articulaire aigu. Pas de lésions cardiaques, pas d'albumine ni de sucre. Température à l'entrée 37°4, remonte le soir à 37°9. Les douleurs persistent à 8 h. : 25 centigr. de marétine, à 11 heures 37°4, à 5 heures 37°9. On donne 25 centigr. de médicament, temp. à 8 heures du soir, 37°7. Le lendemain la température continue à baisser sous l'action de marétine ; les douleurs diminuent beaucoup, le gonflement et la rougeur disparaîssent. Une légère reprise des symptômes s'arrête avec 25 centigr. de marétine. Disparition complète des douleurs. On cesse le médicament, le malade se lève au

bout de quelques jours et quitte l'hôpital 12 jours après son entrée.

Cas VI. — M. J., tailleur, 30 ans, a eu des douleurs articulaires il y a dix ans ; est repris de rhumatisme avec fièvre, et comme après un traitement de huit jours par le salicylate de soude, le malade souffre toujours, il entre à l'hôpital. Rhumatisme polyarticulaire, jointures douloureuses non-tuméfiées, mouvements douloureux. Temp. à l'entrée 38°5 ; à 2 heures, marétine 50 centigr. ; une demi-heure après, sueurs abondantes, et à 5 heures 37°1, disparition des troubles ; à 8 heures 37°3. La marétine, 50 centigr., fait peu à peu tomber la température à 36°7. Les jours suivants 25 centigr. de marétine trois fois par jour suffisent pour maintenir le résultat. Le quatrième jour, le malade quitte l'hôpital.

Wilhelm Sobernheim a aussi essayé la marétine dans des affections rhumatismales autres que le rhumatisme articulaire aigu, mais ici le médicament n'a plus la même action. La marétine ne réussit pas plus que les autres préparations dans l'arthrite blennorrhagique. La température peut baisser d'un degré et demi, les douleurs être moins vives ou disparaître, la marétine n'exerce aucune influence favorable sur la mobilité des articulations presque ankylosées, et sur le processus morbide. Dès qu'on cesse le médicament la température monte à sa hauteur primitive en même temps que les douleurs reviennent.

Ajoutons que Sobernheim a, comme nous, donné avec succès la marétine dans les douleurs de tête, dans l'insomnie causée par des troubles névralgiques avec température subfébrile.

Observations du Dr Albert Ulrich. « La marétine, dit le docteur Ulrich, paraît particulièrement remarquable dans le rhumatisme articulaire, ainsi que le démontrent deux cas observés dans mon service et dans lesquels la marétine a agi non seulement en abaissant la température, mais en exerçant encore une influence remarquable sur la marche de l'affection. Dans les deux cas, l'aspirine, qui a cependant fait ses preuves, resta inactive, tandis que la marétine eut un effet immédiat considérable. Les résultats thérapeutiques observés dans mon service, ajoute le docteur Ulrich, conduisent, avec ceux déjà obtenus par Sobernheim, à considérer la marétine comme un spécifique du rhumatisme. Il est à remarquer de plus qu'on n'a jamais observé d'actions accessoires désagréables, après l'emploi de ce médicament dans les affections rhumatismales. »

Observations personnelles.

Observation I. — *Rhumatisme chez une bacillaire. Rhumatisme de Poncet.* — F. Trinité, 17 ans 1[2. Entre à la salle Bichat, dans le service du professeur Carrieu, se plaignant de douleurs articulaires. Début il y a huit jours par des douleurs dans les genoux. Pas d'angine. Actuellement elle souffre du cou et des épaules. Elle va sous elle. Pas de dyspnée, pas de palpitations ; elle tousse un peu depuis

bien longtemps déjà ; les crachats sont purulents. Elle n'a jamais eu d'hémoptysies, pas de point de côté, pas d'amaigrissement ; elle était réglée tous les mois durant 4 ou 5 jours avant son accouchement qui remonte à 2 mois et 1/2 ; le retour des règles s'est effectué un mois après son accouchement.

Ant. pers. — Pas de maladies ; jamais de rhumatisme.

Ant. héréd. — Père rhumatisant ; mère en bonne santé ; deux sœurs et un frère en bonne santé.

Examen. — T. 38°4 ; 38°1. Pas d'albumine. A l'auscultation du thorax : *en avant* : matité D^2 ; submatité G^1 ; respiration soufflante, expiration prolongée, moins de râles. Les bruits du cœur se transmettent en D^2. Induration du sommet droit, ramollissement du sommet gauche. *En arrière*, matité en D^1 ; submatité en G^1. Respiration obscure, expiration prolongée et quelques craquements humides à gauche.

Prescription. — Huile camphrée ; compression des seins ; vin de quinquina.

25 mai. — Tuméfaction du poignet droit. T. 38°5 ; 37°.

27 mai. — Les douleurs articulaires sont encore très vives. T. 38°1 ; 36°8.

Prescription. — Marétine 25 centigr. à 11 heures du matin.

28 mai. — Chute thermique. T. 36°9 ; 36°8.

29 mai. — Apyrexie a persisté bien que dans la journée du 28 mai on n'ait pas donné de marétine. T. 37°1 le soir.

30 mai. — Le matin 36°. Amélioration très sensible des douleurs articulaires et de l'état général ; presque plus de toux, crachats moins purulents. Marétine 25 centigr.

31 mai. — T. 36°2; 37°1. Les douleurs sont de moins en moins vives.

1er juin. — T. 36°4 ; 36°.

2 juin. — T. 36° le matin. La malade ne ressent plus de douleurs, elle est complètement apyrétique ; 50 centigr. de marétine ont suffi pour obtenir ces bons effets.

Observation II. — *Sciatique.* — R. Jules, 52 ans, garde-mas. Entre le 13 mai 1904 à la salle Combal, dans le service du professeur Carrieu, se plaignant de douleurs dans le membre inférieur gauche.

Le début a eu lieu le 1er mai et la douleur a mis trois jours pour atteindre son maximum d'intensité. Actuellement le malade se plaint de douleurs dans le mollet ; ces douleurs remontent le long de la face postérieure de la cuisse et descendent jusqu'au pied. Douleur à peu près constante, moins vive cependant dans le repos absolu. Marche avec l'aide d'une canne et très difficilement. Sommeil assez bon ; pas de céphalée. Tube digestif parfait.

Ant. pers. — Jamais de rhumatisme; pas de maladies; quelques pituites ; pas d'apéritifs ; 2 litres de vin.

Ant. héréd. — Pas de rhumatismes dans la famille.

Examen. — Apyrexie ; points sciatiques douloureux ; signes de Lasègue et de Bonnet. Pas de douleur par la percussion du trochanter ou de la plante du pied. Rien au cœur.

Prescription. — 3 cachets de marétine de 25 ctgr. (16 mai et jours suivants).

17 mai. — Malade souffre un peu moins, mais marche aussi difficilement. Pas de mieux bien manifeste.

18 mai. — La douleur a complètement disparu du pied, mais occupe encore le mollet et la partie postérieure de la cuisse.

19 mai. — Les douleurs changent de place, le long du trajet du sciatique, mais il semble y avoir un peu de mieux.

20 mai. — Le malade va beaucoup mieux ; il a pu se lever et marcher 3 ou 4 heures, presque sans souffrance, mais il avoue cependant ressentir beaucoup de fatigue.

21 mai. — Le mieux se maintient, mais il reste encore des points douloureux dans le mollet et la cuisse.

22 et 23 mai. — Le malade est de plus en plus calme ; il fait sa promenade tous les jours et ne se plaint de ses douleurs qu'un peu le soir.

24 mai. — Le malade ne se plaint plus qu'au niveau de l'articulation du genou.

25 mai. — Le malade ne sent plus aucune douleur. Le mieux persiste les jours suivants, et le 30 il quitte l'hôpital.

Observation III. — *Migraine.* — B... Jeanne, 42 ans, repasseuse, a depuis de longues années des accès de migraine revenant tantôt tous les 15 jours, plus souvent tous les 8 jours, parfois aussi tous les cinq jours. La vie sédentaire qu'elle mène dans un atelier peu aéré, maintenu à une température élevée par un poêle constamment rouge ; les émanations oxycarbonées qui se dégagent de ce poêle d'une façon intermittente ne sont certainement pas étrangères à ces malaises. Mais elles n'en sont pas la cause suffisante. Jeanne B... est une arthritique et une névropathe. A l'âge de 20 ans elle a eu de l'urticaire qui a duré près de trois mois ; à 22 ans elle a souffert de coliques hépatiques, de plus elle est très myope. Elle a une constipation opiniâtre. Pour un rien son nervosisme s'exagère ; tout la tracasse, tout l'irrite,

Elle a essayé contre ses accès de migraine toutes sortes de médications, beaucoup de produits spécialisés, force médicaments simples. L'antipyrine et le pyramidon qu'elle a employés l'ont calmée durant quelque temps, mais à l'heure actuelle leur action semble s'épuiser, et malgré leur emploi les accès suivent leur cours.

Ces accès débutent par des bouffées de chaleur au visage et causent à la malade des douleurs intolérables dans la moitié droite de la face ; ils sont précédés de nausées, parfois de vomissements, et rendent tout travail impossible ; la malade est obligée de se coucher.

Nous la trouvons dans cet état le 8 mai, et lui conseillons de prendre de la marétine. Elle prend 50 centigr. de cette préparation en deux cachets chacun à 1/4 d'heure d'intervalle ; l'accès cesse. Huit jours après, le 17 mai, nouvel accès ; 50 centigr. de marétine en ont encore raison.

Le 24 mai la malade est prise de nausées ; elle se sent la tête lourde ; elle prend 25 centigr. de marétine pour prévenir les douleurs, et les douleurs ne viennent pas. Le 12 juin, encore des nausées et des chaleurs ; nous donnons 50 centigr. de marétine qui préviennent le mal. Nous sommes au 8 juillet et la malade n'a pas eu d'accès de migraine depuis le 12 juin. Nous la revoyons de nouveau, le 12 juillet, et les accès ne sont point revenus.

Les quelques observations qu'on vient de lire semblent bien démontrer l'action analgésique de la marétine. Ses heureux effets contre les douleurs rhumatismales semblent surtout retenir l'attention. Car, si nous en croyons les

observations des docteurs W. Sobernheim et A. Ulrich, la marétine aurait une heureuse influence à la fois sur les douleurs articulaires et sur la fièvre qui les accompagne le plus souvent. Cependant, ces effets, si probants qu'ils paraissent être, convaincront difficilement le clinicien qui ne se hasardera qu'à regret à substituer la marétine au salicylate de soude dans ce genre d'affections. Le salicylate de soude est, en effet, un médicament spécifique qui, non seulement calme les douleurs articulaires, mais prévient aussi les multiples complications qu'elles entraînent. Il ne faut pas oublier toutefois que tout agent thérapeutique, même le meilleur, a ses inconvénients, et les inconvénients du salicylate de soude, si peu nombreux qu'ils puissent paraître, n'en sont pas moins réels. Northnagel et Rosback prétendent avoir vu des péricardites survenir pendant que la douleur articulaire se calmait sous l'influence du salicylate de soude, et Jaccoud l'accuse formellement de faciliter les complications cardiaques de toute nature. Comme l'acide salicylique, d'où il dérive, le salicylate de soude s'élimine par le rein, et son emploi même accidentel peut avoir sur cet organe une influence néfaste. Enfin, il a peu ou point d'action sur les affections blennorrhagiques ou bacillaires des articulations.

La marétine, au contraire, si nous en croyons les observations de nos devanciers et nos propres expériences, n'aurait aucune action sur la circulation et ne produirait pas d'éréthisme cardiaque. Bien que s'éliminant par le rein comme le salicylate de soude, la marétine ne semble pas avoir d'action malencontreuse sur cet organe, et sous son influence nous n'avons jamais vu l'albumine augmenter. De plus, et nous en avons relaté une observation, la marétine aurait une action réelle, nous dirons même décisive sur

les affections bacillaires des articulations. Malgré ses qualités bien nettes, nous ne prétendons pas toutefois substituer la marétine au salicylate de soude, qui est et restera le spécifique par excellence du rhumatisme articulaire aigu. Mais nous pensons que le praticien aura tout intérêt à en faire usage toutes les fois que le salicylate de soude lui semblera contre-indiqué. De nouvelles expériences sont toutefois nécessaires pour fixer la question.

La marétine parait aussi avoir une heureuse influence snr les affections névritiques. Comme le pyramidon, comme l'antipyrine, comme tant d'autres analgésiques, elle parait agir efficacement contre les douleurs de la sciatique, de la migraine et des névralgies, mais, comme eux, du reste, elle semble s'adresser uniquement au symptôme douleur sans influencer la maladie elle-même. Les causes de la sciatique sont multiples et diverses et c'est précisément dans cette diversité et cette multiplicité de causes que réside la difficulté du traitement. Tantôt c'est la syphilis, tantôt des intoxications variées, tantôt enfin une compression quelconque, qui sont l'origine de la maladie. Depuis la sciatique *a frigore* jusqu'à la sciatique par dégénérescence de la fibre nerveuse, les intermédiaires sont nombreux et les origines plus nombreuses encore ; il serait donc vraiment puéril de vouloir opposer un rémède unique à des causes si diverses.

Il en est, du reste, de la migraine et des céphalalgies comme de la sciatique. Ce sont les arthritiques, ce sont les nerveux qui y sont surtout sujets, et c'est surtont dans l'estomac ou l'intestin qu'il faut aller chercher l'origine du mal.

Dans ces affections comme dans toutes celles qui sont soumises à son appréciation, le médecin doit remonter aux causes, et c'est précisément parce que ces causes sont difficiles à saisir que la thérapeutique demeure souvent impuis-

sante. Mais, s'il ne peut guérir son malade, le médecin doit au moins apporter un soulagement à ses maux et opposer au symptôme douleur le médicament analgésique. Bien que nos expériences soient peu nombreuses, elles sont du moins suffisamment variées pour nous montrer que la marétine est susceptible de calmer la souffrance. Comme l'antipyrine et le pyramidon, elle agit comme sédatif dans les affections qui se traduisent par des phénomènes douloureux quelconques, et nous pensons que le médecin sera heureux d'en faire usage concurremment avec les autres analgésiques. Toutefois reconnaissons que des expérieuces nouvelles s'imposent, que des observations nombreuses sont encore nécessaires pour mieux fixer l'action de la marétine avant de l'accueillir sans réserves.

CONCLUSIONS

Voici quelles sont en quelques mots les conclusions que nous croyons pouvoir tirer de notre travail :

a) La marétine peut être considérée chimiquement comme un carbaminate de m-tolylhydrazide.

b) La marétine est insoluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool froid.

c) La marétine est dépourvue de toxicité, et n'a pas d'action nuisible sur la circulation, la respiration et la nutrition.

d) La marétine n'influence nullement le rein et s'élimine par les urines qu'elle colore en jaune plus ou moins foncé. Ces urines amènent du reste une réduction rapide de la liqueur de Fehling et du réactif de Trommer. Elles ne donnent la réaction de Lœve que si elles contiennent du glucose.

e) La marétine ne cause pas de phénomènes accessoires nuisibles, tels que cyanose, exanthème médicamenteux, vertiges, céphalées.

f) Déjà efficace à la dose de 10 centigr., la marétine peut

s'administrer à des quantités variant de 25 centigr. à 1 gr. 50 par jour. Toutefois les doses qui nous paraissent le plus propices sont celles de 25 à 50 centigr. données sous forme de cachet ou de lavement.

g) Une des principales indications de la marétine est la fièvre des bacillaires. Bien qu'ayant une action très nette sur la fièvre hectique, elle doit surtout être conseillée contre les élévations thermiques de la première et de la deuxième période de la maladie. Dans ce cas, non seulement elle influence favorablement la température, mais elle amène une amélioration notable de l'état général.

h) La marétine a une action rapide sur les affections aiguës des voies respiratoires ; elle agit dans ce cas à la fois comme antithermique et comme sédatif de la douleur.

i) La marétine donne d'excellents résultats dans le rhumatisme articulaire aigu et sur les affections bacillaires des articulations. Elle paraît sans action dans l'arthrite blennorrhagique.

j) La marétine combat efficacement le symptôme douleur dans toutes les affections névralgiques (sciatique, migraine, névralgie, céphalalgie diverses), et mérite, à ce titre, de prendre rang parmi les médicaments analgésiques.

k) La marétine enfin ne présente pas d'action cumulative.

BIBLIOGRAPHIE

Barjansky (Jacob). — Sur la marétine et ses actions antipyrétiques : Travail de la IIIme clinique médicale de l'Université de Berlin, directeur : professeur Senator (*Berl. Klin. Wochenschrift*, 1904, n° 23).

Reinhard (Heinrich). — Sur la marétine, nouvel antithermique. (Discours pour la fête du 50me anniversaire de la fondation Huyssen à Essen, le 18 octobre 1904).

Kaupe (Walter). — Nos observations sur les phtisiques, avec un antipyrétique nouveau : la marétine (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 27, 1904).

Helmbrecht (G.). — Sur la marétine (*Deutsche medizinische Wochenschrift* n° 30, 1904).

Elkan. — De l'action de la marétine, antipyrétique nouveau sur la fièvre des phtisiques (*Münchener medizinische Wochenschrift*, n° 39, 1904).

Sobernheim (Wilhelm). — Sur l'emploi de la marétine dans le rhumatisme articulaire aigu (*Deustche medizinische Wochenschrift*, n° 15, 1905).

Rénon (Louis) et Verliac. — Action du carbaminate de m-tolylhydrazide (marétine) sur la fièvre des phtisiques. (*Journal des praticiens*, 4 mars 1905. — *Archives générales de médecine*, 16 mai 1905).

Heinrich (Fernand). — Sur l'action et les actions accessoires de la marétine : (Hôpital Ste-Marie de Berlin, service du professeur Reichmann (*Therapeut. Monatschefte*, mars 1905).

Ulrich (Albert). — Contribution à l'étude de l'action de la marétine (*Die Heilkunde*, n° 5, 1905).

Bauer (K). — Société des Sanatoria de Nuremberg (Annuaire de 1905).

Journal de pharmacie et de chimie 1905, 6e série, t. XXI, p. 451.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 6 juillet 1905.
Le Doyen,
MAIRET.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 7 juillet 1905.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque!